Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®)

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 4 A

Als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor aufweisen.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.07.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **10**
Abkürzungsverzeichnis ... **27**
4 Modul 4 - allgemeine Informationen ... **32**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 33
4.2 Methodik ... 50
4.2.1 Fragestellung ... 50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 54
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 56
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 56
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 57
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 61
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 82
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 107
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 108
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT ... 111
4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT ... 112
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) ... 112
4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT ... 121
4.3.1.3.1.2.1 Remissionsrate - RCT ... 121
4.3.1.3.1.2.2 MRD-Negativitätsrate - RCT ... 129

4.3.1.3.1.2.3 Direkte HSZT-Rate - RCT ... 134
4.3.1.3.1.2.4 Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - RCT 141
4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - RCT ... 160
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT ... 168
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT ... 185
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen - RCT ... 258
4.3.1.3.2.1 Subgruppen mit Hinweis (p < 0,2) auf eine Interaktion ... 271
4.3.1.3.2.1.1 Mortalität (Hinweise) ... 271
4.3.1.3.2.1.2 Morbidität (Hinweise) ... 279
4.3.1.3.2.1.3 Nebenwirkungen (Hinweise) ... 299
4.3.1.3.2.2 Subgruppen mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion ... 352
4.3.1.3.2.2.1 Morbidität (Belege) ... 352
4.3.1.3.2.2.2 Nebenwirkungen (Belege) ... 359
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 381
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 388
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 388
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studien für indirekte Vergleiche ... 388
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 388
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 389
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 389
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 391
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 391
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 392
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 392
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 393
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 393
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 394
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 394
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 394
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 394
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 395
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 395
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 395
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 395
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 396
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 396
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 397
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 412
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 412
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 412

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 413
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 413
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 413
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 414
4.7 Referenzliste ... 415
Anhang 4-A : Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche ... 425
Anhang 4-B : Suchstrategien - Suche in Studienregistern ... 431
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 433
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 434
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT ... 438
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 455

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1:Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 36
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 44
Tabelle 4-3:Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 54
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika 62
Tabelle 4-5: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte 64
Tabelle 4-6: Hämatologische Remissionskriterien 67
Tabelle 4-7: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes 84
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-11: Studienpool - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Population - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 08.03.2016) 96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der ITT-Population - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 04.01.2017) 98
Tabelle 4-16: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Patienten im Kontrollarm, die keine Dosis Studienmedikation erhielten und der ITT-Population (Datenschnitt: 08.03.2016) 104
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-19: Operationalisierung des OS 112
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-21: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-22: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - zum Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 115

Tabelle 4-23: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien (Sensitivitätsanalyse) 116

Tabelle 4-24: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Landmark-Analyse zum Zeitpunkt 12 Monate (Sensitivitätsanalyse) 117

Tabelle 4-25: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - RMST Analyse (Sensitivitätsanalyse) 118

Tabelle 4-26: Operationalisierung der kompletten Remissionsrate durch die Endpunkte komplette Remission (CR) und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) sowie den kombinierten Endpunkt CR/CRi 121

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Remissionsraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-28: Ergebnisse des Endpunktes Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-29: Ergebnisse des Endpunktes CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Dauer der Remission (Sensitivitätsanalyse) 125

Tabelle 4-30: Ergebnisse des Endpunktes CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi gesamt, vor Studienbeginn refraktär und vor Studienbeginn rezidiviert (Sensitivitätsanalyse) 126

Tabelle 4-31: Operationalisierung der MRD-Negativitätsrate 129

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials der MRD-Negativitätsrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-33: Ergebnisse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-34: Ergebnisse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 132

Tabelle 4-35: Operationalisierung der direkten HSZT-Rate 134

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HSZT-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-37: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-38: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - zum Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 138

Tabelle 4-39: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit ab Randomisierung bis zum Erhalt einer HSZT (Sensitivitätsanalyse) 138

Tabelle 4-40: Operationalisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik (EORTC QLQ-C30) 141

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142

Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der Studie INO-VATE ALL (ITT-Population) 144

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 145

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung - MID 5 (Sensitivitätsanalyse)..... 150

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderungen zum Ausgangswert (MMRM-Analyse)..... 157

Tabelle 4-46: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes 160

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 161

Tabelle 4-48: Anteil der Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS in der Studie INO-VATE ALL (ITT-Population)..... 163

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 7..... 164

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 und 12 (Sensitivitätsanalyse)..... 165

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderungen zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) 167

Tabelle 4-52: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 168

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Messinstrumentes EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 171

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 (Sensitivitätsanalyse)..... 176

Tabelle 4-56: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse) .. 182

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Nebenwirkungen 185

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187

Tabelle 4-59: Ergebnisse SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 190

Tabelle 4-60: Ergebnisse SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 193

Tabelle 4-61: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Tabelle 4-62: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 201

Tabelle 4-63: Ergebnisse UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 206

Tabelle 4-64: Ergebnisse UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 219

Tabelle 4-65: Ergebnisse UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 233

Tabelle 4-66: Ergebnisse UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 245

Tabelle 4-67: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der INO-VATE ALL -Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 259

Tabelle 4-68: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der INO VATE ALL -Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 265

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *OS* der Nutzendimension *Mortalität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 271

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *OS* der Nutzendimension *Mortalität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 273

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte *CR/CRi, CR, CRi und direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 282

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30* (*Symptomskalen*) der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 282

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen*) der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 290

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 326

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte *Komplette Remission und direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 354

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität-EORTC QLQ-C30* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 355

Tabelle 4-80: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit zu erwartetenden Anzahl an Belegen für Effektmodifikationen der Nutzendimension *Nebenwirkungen* 359

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 359

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitäsanalyse) 363

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 389

Tabelle 4-84: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 389

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 390

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 390

Tabelle 4-87: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 391

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 392

Tabelle 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 393

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 393

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 395

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 400

Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 412

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INO-VATE ALL (B1931022) 438

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INO-VATE ALL (B1931022) 456

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.. 115

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 116

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien (Sensitivitätsanalyse)..... 117

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Landmarkanalyse zum Zeitpunkt 12 Monate (Sensitivitätsanalyse)..... 118

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Dauer der Remission (Sensitivitätsanalyse) 125

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi Gesamt (Sensitivitätsanalyse) 127

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi vor Studienbeginn refraktär (Sensitivitätsanalyse)..... 127

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi vor Studienbeginn rezidiviert (Sensitivitätsanalyse)..... 128

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve direkte HSZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zum Erhalt einer HSZT (Sensitivitätsanalyse) 139

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Müdigkeit/Fatigue MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Übelkeit/Erbrechen MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schmerzen MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Dyspnoe MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 148

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schlaflosigkeit MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Appetitlosigkeit MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Obstipation MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Diarrhö MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 150

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Müdigkeit/Fatigue MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 152

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Übelkeit/Erbrechen MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 152

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schmerzen MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 153

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Dyspnoe MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 153

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schlaflosigkeit MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 154

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Appetitlosigkeit MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 154

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Obstipation MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 155

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Diarrhö MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 155

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 10 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 166

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 166

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Globaler Gesundheitsstatus MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Körperliche Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Rollenfunktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Kognitive Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Soziale Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Globaler Gesundheitsstatus MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 178

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Körperliche Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 178

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Rollenfunktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 179

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 179

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Kognitive Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 180

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Soziale Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 180

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Finanzielle Schwierigkeiten MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse) 181

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 194

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 195

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 195

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle VOD/SOS-Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle Hy's Law Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle VOD/SOS-Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 203

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 203

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle Hy's Law Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 204

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 204

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankunge*n CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Untersuchungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gefäßerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Herzerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Psychiatrische Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Augenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen* (einschl. Zysten und Polypen) CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 224

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankunge*n CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 224

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Untersuchungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 225

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 225

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 226

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 226

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 227

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 227

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 228

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 228

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gefäßerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 229

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Herzerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 229

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)..... 230

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 230

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Psychiatrische Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 231

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)..... 231

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Augenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 232

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen* (einschl. Zysten und Polypen) CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)..... 232

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Krankheitsprogression gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 238

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Müdigkeit/Fatigue gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 238

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Multiorganversagen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 239

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Schmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 239

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Asthenie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 240

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Entzündungen der Schleimhäute gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und*

Beschwerden am Verabreichungsort, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Katheter-assoziierte Infektionen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Brustschmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 241

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Extravasation gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 242

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Gangstörung gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 242

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hernien gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 243

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 243

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Periphere Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 244

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Xerose gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 244

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Krankheitsprogression gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 249

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 249

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Müdigkeit/Fatigue gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 250

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Multiorganversagen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 250

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Schmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 251

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Asthenie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 251

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Entzündungen der Schleimhäute gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 252

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Katheter-assoziierte Infektionen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 252

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Brustschmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 253

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Extravasation gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 253

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Gangstörung gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 254

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hernien gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 254

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 255

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Periphere Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 255

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Xerose gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 256

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 272
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 272
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve *OS, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 274
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve *OS, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 275
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 275
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 276
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 276
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 277
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 277
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 278
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 284
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 285
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 285
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 286
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schmerzen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 286
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schmerzen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 288

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe MID 10, Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288

Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe MID 10, Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289

Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 290

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 292

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 293

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion MID 10, Ph*$^{-}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion MID 10, Ph*$^{+}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 309

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 309

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 310

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 310

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 311

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 311

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 312

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 312

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 313

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 313

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 314

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 314

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 315

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 315

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 316

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 316

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 317

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 317

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Ph⁻* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 318

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 318

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 319

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 320

Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 322

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 322

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 323

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 323

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 324

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 324

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 325

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am*

Verabreichungsort, CTCAE Grad ≥ 3, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 325

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 334

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 335

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 335

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 336

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 336

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 337

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 337

Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 338

Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 338

Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 339

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 339

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 340

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 340

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 341

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 341

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 342

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 342

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 343

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, Ph^- aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 343

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, Ph^+ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 344

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph^- aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 344

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph^+ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 345

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 345

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 346

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 346

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 347

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 347

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) ... 348

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 348

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 349

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 349

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 350

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 350

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 351

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 351

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 352

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10, Ph-* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10, Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 368

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 370

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 370

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 372

Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 372

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 373

Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 373

Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 374

Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 374

Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 375

Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 375

Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate*

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 376

Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 376

Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 377

Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 377

Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 378

Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 378

Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 379

Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse) 379

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferate
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
Ara-C	Cytarabin
ARR	Absolute Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduction*)
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	Beziehungsweise
CD	*Cluster of Differentiation*
CMC-544	Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin
CONSORT	*Consolidated Standards Of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CR	Komplette Remission (*Complete Remission*)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Incomplete CR*)
CRF	*Case Report Form*
DAI	*Dosage and Administration Instructions*
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer der Remission (*Duration of Remission*)
EAC	*Endpoint Adjudication Committee*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eDMC	*External Data Monitoring Committee*
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur *(European Medicine Agency)*
EMBASE	*Excerpta Medica Database*, EM74
EORTC QLQ-C30	*Quality of Life Questionnaire* C30 der *European Organisation for*

Abkürzung	**Bedeutung**
	Research and Treatment of Cancer
EOT	*End of Treatment*
EQ-5D	*European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*
EU-CTR	*European Union-Clinical Trials Register*
EuroQoL	*European Quality of Life*
FLAG	Chemotherapie mit Fludarabin, Cytarabin und GCS-F
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	*Good Clinical Practice*
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
ggf.	Gegebenenfalls
GMALL	Deutsche ALL-Studiengruppe (*German Multicenter study group for adult ALL*)
GvHD	*Graft-versus-Host* Erkrankung
h	Stunden
H_0	Nullhypothese
Halbs.	Halbsatz
HEAB	*Hepatic Events Adjudication Board*
HHV6	Humanes Herpesvirus 6
HIDAC	Hochdosis Cytarabin (*High Dose Ara-C*)
HR	*Hazard Ratio*
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
ITT	*Intention to Treat*
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. v.	intravenös
IVRS	*Interactive-Voice-Response System*
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum

Abkürzung	**Bedeutung**
max.	maximal
MAR	*Missing at Random*
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities)*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, ME60
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MID	Kleinster klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*)
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mITT	Modifizierte ITT (*modified Intention to Treat*)
Min	Minimum
min	Minute
Mind.	Mindestens
mm^3	Kubikmillimeter
MMRM	*Mixed Models for Repeated Measurement*
MNAR	*Missing not at Random*
MRD	Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*)
msec	Millisekunden
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MXN	Mitoxantron
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI	*National Cancer Institute*
n. e.	Nicht auswertbar (*not evaluable*)
NYHA	*New York Heart Association*
OR	*Odds Ratio*
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
PF-05208773	Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin
PFS	Progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*)
Ph	Philadelphia-Chromosom

Abkürzung	**Bedeutung**
Ph^-	Philadelphia-Chromosom negativ
Ph^+	Philadelphia-Chromosom positiv
PP	*Per Protocol*
PRO	*Patient-Reported Outcome*
PS	*Performance*-Status
QTcF	QT-Wert der Friderica-Formel
OS	Gesamtüberleben
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RD	Risikodifferenz
RMST	*Restricted Means Survival Time*
r/r	Rezidiviert oder refraktär
RR	*Risk Ratio*
r/r B-Vorläufer ALL	Kurzform für das Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin: Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.
SAP	Statistischer Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*)
SAS	Statistische Analysesoftware (*Statistical Analysis Software*)
SD	Standardabweichung (*Standard Deviation*)
SE	Standardfehler (*Standard Error*)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TE	*Terminology*

Abkürzung	**Bedeutung**
TI	*Title*
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor(en)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (*Time to Deterioration*)
TTE	Zeit bis zum Ereignis (*Time to Event*)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (*Time to Response*)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	*Upper Limit of Normal*
VerfO	Verfahrensordnung
VAS	Visuelle Analogskala (*Visual Analog Scale*)
VOD/SOS	Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)
vs.	Versus
WAY 207294	Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin
WHO	Weltgesundheitsorganisation *(World Health Organization)*
Wo.	Wochen
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 - allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. (85).

Im weiteren Verlauf des Moduls wird die Kurzform r/r B-Vorläufer ALL stellvertretend für das oben genannte Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin verwendet.

Fragestellung

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL gilt durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, als **belegt**.

Demnach ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin in der oben genannten Indikation im Vergleich zu Chemotherapien nach Wahl des Prüfarztes gemäß § 35a SGB V auf Basis der Zulassungsstudie zu bewerten.

Daher lautet die explizite Fragestellung:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes?

Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin im Anwendungsgebiet erfolgt anhand einer randomisierten klinischen Phase-III Studie unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* mittels patientenrelevanter Endpunkte (Abschnitte 4.3 und 4.4). Folgende patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Modul 4A betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)

Morbidität

- Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi)
- Minimale Resterkrankungs (*Minimal Residual Disease*, MRD)-Negativitätsrate
- Direkte hämatopoetische Stammzelltransplantations (HSZT)-Rate

- Krankheitsbedingte Symptome gemessen anhand der Symptomskalen des *Quality of Life Questionnaire C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30)

- Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale* (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskala des krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- Unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)

- UE, die zum Therapieabbruch führen

- UE von besonderem Interesse

    - Potenzielle Fälle der venösen okklusiven Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*, VOD/SOS)
    - Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
    - Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
    - Potenzielle Hy's Law Fälle
    - Hospitalisierungen
    - UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC)
        - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
        - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
        - Untersuchungen
        - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
        - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
        - Leber- und Gallenerkrankungen
        - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
        - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
        - Erkrankungen des Nervensystems
        - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
        - Gefäßerkrankungen
        - Herzerkrankungen

    - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
    - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Psychiatrische Erkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
    - Augenerkrankungen
    - Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)
  - UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3
    - Krankheitsprogression
    - Pyrexie
    - Müdigkeit/Fatigue
    - Multiorganversagen
    - Schmerzen
    - Asthenie
    - Entzündungen der Schleimhäute
    - Katheter-assoziierte Infektionen
    - Brustschmerzen
    - Extravasation
    - Gangstörung
    - Hernien
    - Ödeme
    - periphere Ödeme
    - Xerose

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse als auch anhand der SOC gemäß MedDRA, wobei die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* nochmals detaillierter auf Basis der *Preferred Terms* ausgewertet wurde, da diese, im Gegensatz zu den *Preferred Terms* der anderen SOC, in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind. Somit wurden alle SOC berücksichtigt, in welchen während der Studie UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auftraten.

Studientyp

Es handelte sich bei der INO-VATE ALL-Studie um eine randomisierte kontrollierte Phase-III Studie (*Randomised Controlled Trial*, RCT).

Datenquellen

Bei der Erstellung eines Nutzendossiers für ein *Orphan Drug* muss gemäß Verfahrensordnung (VerfO) keine Studienrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Zur Unterstützung der Ergebnisse der Zulassungsstudie wurde dennoch für Inotuzumab Ozogamicin sowohl eine bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt, um sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Verschiedene Datenquellen wurden für die Informationsbeschaffung verwendet. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmens.

Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane-CENTRAL* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde.

Zur Nutzenbewertung herangezogen wurden nur Studien, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen.

Es ergaben sich weder aus der Recherche in bibliographischen Datenbanken, noch in den aufgeführten Studienregistern Studien, die zusätzlich zur Zulassungsstudie in diese Bewertung eingeschlossen werden konnten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1:Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit Ph^- oder Ph^+ r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin (85)
2	**Intervention[a]**	Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544, PF-05208773, WAY 207294) gemäß gültiger Zulassung	Keine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin	Zielintervention der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* durch

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
				die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ist (54, 81, 82)
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 (38)
5	**Studientyp**	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug* Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (INO-VATE ALL) handelt
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* werden in Tabelle 4-19, Tabelle 4-26, Tabelle 4-31, Tabelle 4-35, Tabelle 4-40, Tabelle 4-46,Tabelle 4-52 und Tabelle 4-57 operationalisiert. b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CMC-544: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin; PF-05208773: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin; r/r: rezidiviert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; WAY 207294: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin				

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Auf Basis des *Orphan Drug* Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig, wurde aber der Vollständigkeit halber durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Studie INO-VATE ALL erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt erfolgte die Bewertung der eingeschlossenen Studie auf Studienebene, um darauffolgend die Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene zu bewerten. Bei der Zulassungsstudie INO-VATE ALL handelt es sich um eine randomisierte klinische Phase-III Studie, mit welcher ein direkter Vergleich zur Standardchemotherapie ermöglicht wurde. Trotz des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des *Consolidated Standards Of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Synthese der Ergebnisse

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der erhobenen und in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (*Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen, die einen Beleg für eine Effektmodifikation zeigten, dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5). Darüber hinaus wurden für einen Teil der Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer einzigen randomisierten klinischen Studie erfolgt.

Evidenzstufe der Studie INO-VATE ALL

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie INO-VATE ALL.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden hauptsächlich Ereigniszeit-Analysen für die Bewertung des Behandlungseffektes herangezogen.

Die in der folgenden Beschreibung betrachteten Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen beziehen sich auf die Population gemäß Zulassung (Zielpopulation).

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin 7,7 Monate und bei Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes 6,7 Monate. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant [*Hazard Ratio* (HR) (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,770 (0,599 - 0,990); p = 0,0407] (Tabelle 4-2). Nach zwei Jahren sind 22,6 % (95%-KI: 15,8 - 30,0) der Patienten des Interventionsarms, verglichen mit 9,6 % (95%-KI: 4,8 - 16,3) der Patienten des Kontrollarms, noch am Leben (82).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse. Die OS-Analyse zum Datenschnitt 04.01.2017 unterstützt die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 08.03.2016, wobei das mediane Gesamtüberleben nach einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin weiterhin 7,7 Monate beträgt, nach einer Behandlung mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes nur noch 6,2 Monate. Das geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberleben beläuft sich für Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms auf 22,8 % (95 %-KI: 16,7 - 29,6) und für Patienten des Kontrollarms auf 10,0 % (95 %-KI: 5,7 - 15,5).

Die Sensitivitätsanalyse bezüglich des OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf eine potente Folgetherapie zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,686 (0,520 - 0,906); p = 0,0075].

Durch die Landmark-Analyse ab 12 Monaten wird deutlich, dass im späteren Verlauf vor allem die Patienten von Inotuzumab Ozogamicin profitieren, was sich in einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zeigt [HR (95 %-KI): 0,356 (0,179 - 0,711); p = 0,0023]. Bezüglich der *Restricted Means Survival Time* (RMST)-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [RMST-Differenz (95 %-KI): 3,93 (1,2 - 6,65); p = 0,0046] (Tabelle 4-2). Die mittlere Lebenserwartung während des Beobachtungszeitraums beträgt für Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 13,9 Monate und für Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden, 9,9 Monate (Tabelle 4-25). Die RMST-Analyse als Sensitivitätsanalyse bestätigt somit den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin, welcher bereits durch die Primäranalyse mittels des *Cox*-Modells, trotz möglicher Verletzung der *Proportional-Hazards*, gezeigt wurde.

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Nutzendimension *Mortalität* als die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Morbidität

Komplette Remissionsrate

Der Anteil an Patienten mit einer komplette Remission (*Complete Remission*, CR) oder mit einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Incomplete CR*, CRi), zusammengefasst als Endpunkt CR/CRi, beläuft sich nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin auf 73,2 % im Vergleich zu 30,9 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [Absolute Risikoreduktion (ARR) (95 %-KI): 0,422 (0,324 - 0,521); p < 0,0001]. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in den Einzelauswertungen von CR und CRi. Patienten im Interventionsarm erreichten statistisch signifikant häufiger eine CR wie auch eine CRi im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm [CR: ARR (95 %-KI): 0,173 (0,083 - 0,264); p = 0,0002; CRi: ARR (95 %-KI): 0,249 (0,156; 0,342); p < 0,0001] (Tabelle 4-2).

Analysen zur Dauer der Remission (wobei Patienten, die keine Remission erreichten mit einer Dauer von „0“ in die Analyse eingehen) zeigen, dass Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms deutlich länger in Remission sind [Median (95 %-KI): 5,3 (4,2 - 7,0)], als Patienten des Kontrollarms [Median (95 %-KI): 3,6 (2,9 - 5,2)]. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,597 (0,400 - 0,890); p = 0,0104]. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Analyse zur Dauer der Remission, wenn nur Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben, in die Analyse eingehen. Das Ansprechen ist nicht nur länger anhaltend, die Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm erreichen eine komplette Remission auch schnell [im Median nach 1,4 Monaten (95 %-KI: 1,0 - 1,6)]. Dieser Unterschied ist im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 3,416 (2,439 - 4,785); p < 0,0001]. Dies trifft sowohl für Patienten zu, die vor Studienbeginn als refraktär eingestuft wurden, als auch für Patienten, die als rezidiviert galten (Tabelle 4-30).

Es ist davon auszugehen, dass die Progredienz der Erkrankung bei Patienten, die sich in einer Remission befinden, langsamer verläuft als bei Patienten, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben. Diese Annahme wird in der INO-VATE ALL-Studie durch die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) bestätigt. Bezüglich der Ereigniszeit-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (97,5 %-KI): 0,452 (0,336 - 0,609); p < 0,0001]. Das mediane PFS ist im Inotuzumab Ozogamicin-Arm fast dreimal so lang wie das des Kontrollarms (5,0 vs. 1,8 Monate) (82).

MRD-Negativitätsrate

Die Auswertung der MRD-Negativität erfolgt auf Basis der Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beträgt 76,7 % im Vergleich zu 38,0 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,394 (0,240 – 0,547); p < 0,0001]. Bezogen auf die ITT-Population bedeutet dies einen Unterschied von 59,1 % nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin vs. 14,2 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Der Effekt ist somit über die gewählten Populationen hinweg konsistent zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Somit erreichten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm deutlich mehr Patienten eine MRD-Negativität als im Kontrollarm (Tabelle 4-2).

Direkte HSZT-Rate

Die Auswertung der direkten HSZT-Rate erfolgt basierend auf der ITT-Population. Der Anteil an Patienten, die nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin aber vor einer Post-Induktionstherapie eine HSZT und damit eine wesentlich erhöhte Chance auf ein Langzeitüberleben erhielten, beläuft sich auf 43,3 % (71 Patienten) im Vergleich zu 11,1 % (18 Patienten) nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [ARR (95 %-KI): 0,321 (0,233 - 0,409); p < 0,0001] (Tabelle 4-2).

Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand EORTC QLQ-C30

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen auf keiner Symptomskala statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-2).

Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

In den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 Punkte der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigt sich jedoch in der Sensitivitätsanalyse mit einem kleinsten klinisch relevanten Unterschied (*Minimal Important Difference*, MID) von 12 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,438 (0,217 - 0,883); p = 0,0178]. Anhand der Kaplan-Meier Kurven ist auch bei einer MID von 7 oder 10 der positive Trend des Inotuzumab Ozogamicin-Arms im Vergleich zum Kontrollarm ersichtlich (Tabelle 4-2).

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt insgesamt eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Nutzendimension *Morbidität* als die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen weder bezüglich der Funktionsskalen, noch bezüglich des globalen Gesundheitsstatus oder der finanziellen Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-2). Die Ergebnisse der Funktionsskalen zeigen jedoch numerische Vorteile zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin - es dauert im Mittel länger bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität unter Inotuzumab Ozogamicin-Therapie als unter der Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes - wobei die Funktionsskala *Körperliche Funktion* (MID 10) nur einen minimalen Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zeigt.

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes keinen Unterschied hinsichtlich des Erhalts der *gesundheitsbezogene Lebensqualität.*

Nebenwirkungen

SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen

Bezüglich der UE CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich anhand der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI): 0,746 (0,587 - 0,947); p = 0,0141]. Für die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-2).

UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch anhand der Ereigniszeit-Analysen für die UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5* und *Hospitalisierungen* ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,396 (0,273 - 0,576); p < 0,0001 und HR (95 %-KI): 0,645 (0,503 - 0,827); p < 0,0001].

Für die UE *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5* und *potenzielle Hy's Law Fälle* ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich des UE *Potenzielle VOD/SOS-Fälle* zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 20,471 (2,712 - 154,52); p < 0,0001] (Tabelle 4-2).

Durch die Einschätzung des *Hepatic Events Adjudication Board* (HEAB) ändert sich die Gesamtfallzahl der VOD/SOS nicht (weiterhin 22 potenzielle VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm). Fünf der 22 Patienten mit einem potenziellen VOD/SOS-Ereignis verstarben nach dem Erhalt einer HSZT. In diesen fünf Fällen wird der Tod der Patienten mit dem Ereignis VOD/SOS assoziiert.

Um Einfluss- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von VOD/SOS zu untersuchen wurden hierzu im Rahmen der INO-VATE ALL-Studie Univariat- und Multivariat-Analysen durchgeführt. Als wesentliche, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von VOD/SOS-Fällen assoziierte Faktoren wurden HSZT Konditionierungs-Regime (gleichzeitige Gabe von zwei Alkylanzien oder Busulfan) und ein erhöhtes Alter (≥ 55 Jahre) identifiziert (81).

UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3

Bezüglich der UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3, zeigt sich für die SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 2,280 (1,099 - 4,730); p = 0,0230]. Hingegen zeigt sich jedoch in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 0,382 (0,266 - 0,550); p < 0,0001 und HR (95 %-KI: 0,738 (0,574 - 0,948); p = 0,0167] (Tabelle 4-2).

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigt die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien (82). Bezüglich der anderen SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

UE von besonderem Interesse gemäß Preferred Terms der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit einem CTCAE Grad ≥ 3

Bezüglich der UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit einem CTCAE Grad ≥ 3 zeigen sich in den Ergebniszeit-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-2).

Fazit: Die Zusammenschau der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigt, dass nicht von einem Zusatznutzen durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes auszugehen ist.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation. Bei der Auswertung der Endpunkte zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Nebenwirkungen* zeigt sich bei insgesamt neun Interaktionstests ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für die Mehrzahl der patientenrelevanten Endpunkte, für die mittels Interaktionstest ein Beleg für eine Effektmodifikation gezeigt wird, ist jedoch nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenparameter *Alter*, *Geschlecht*, *Dauer der ersten Remission*, *Region* oder *Ph-Status* auszugehen.

Inotuzumab Ozogamicin ist sowohl für Ph^- als auch Ph^+ B-Vorläufer ALL-Patienten zugelassen (85). Auf Basis der Subgruppenanalysen zum Ph-Status zeigt sich keine maßgebliche Modifikation hinsichtlich des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin. Dies bedeutet, dass sowohl Ph^- als auch Ph^+ Patienten von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin in gleichem Maße profitieren.

Somit ist der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS[c]	HR [95 %-KI]: 0,770 [0,599 - 0,990]; p = 0,0407	**beträchtlicher Zusatznutzen**
Morbidität		
CR/CRi-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 6,096 [3,755 - 9,898] RR[d][95%-KI]: 2,364 [1,846 - 3,029] ARR[e] [95%-KI]: 0,422 [0,324 - 0,521]; p < 0,0001	**erheblicher Zusatznutzen**
CR-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 2,710 [1,577 - 4,657] RR[d] [95%-KI]: 2,079 [1,383 - 3,126] ARR[e] [95%-KI]: 0,173 [0,083 - 0,264]; p = 0,0002	
CRi-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 3,771 [2,212 - 6,429] RR[d] [95%-KI]: 2,672 [1,769 - 4,037] ARR[e] [95%-KI]: 0,249 [0,156 - 0,342]; p < 0,0001	
MRD-Negativitätsrate[f]	OR[d] [95%-KI]: 5,680 [2,707 - 10] RR[d] [95%-KI]: 2,046 [1,412 - 2,964] ARR[e] [95%-KI]: 0,394 [0,240 - 0,547]; p < 0,0001	
Direkte HSZT-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 6,913 [3,761 - 12,704] RR[d] [95%-KI]: 3,884 [2,451 - 6,153] ARR[e] [95%-KI]: 0,321 [0,233 - 0,409]; p < 0,0001	

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Krankheitsbedingte Symptomatik (EORTC QLQ-C30)[g,h]		
Müdigkeit/Fatigue	HR [95 %-KI]: 0,707 [0,460 - 1,087]; p = 0,1109	**kein Zusatznutzen belegt**
Übelkeit/Erbrechen	HR [95 %-KI]: 1,276 [0,717 - 2,271]; p = 0,4032	
Schmerzen	HR [95 %-KI]: 0,900 [0,540 - 1,500]; p = 0,6837	
Dyspnoe	HR [95 %-KI]: 0,749 [0,402 - 1,396]; p = 0,3606	
Schlaflosigkeit	HR [95 %-KI]: 1,072 [0,603 - 1,907]; p = 0,8123	
Appetitlosigkeit	HR [95 %-KI]: 0,637 [0,390 - 1,040]; p = 0,0678	
Obstipation	HR [95 %-KI]: 1,284 [0,652 - 2,526]; p = 0,4658	
Diarrhö	HR [95 %-KI]: 0,560 [0,300 - 1,047]; p = 0,0638	
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)	MID 7 HR [95 %-KI]: 0,651 [0,381 - 1,111]; p = 0,1128	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30[g,h]		
Globaler Gesundheitsstatus	HR [95 %-KI]: 0,837 [0,501 - 1,400]; p = 0,4962	**kein Zusatznutzen belegt**
Körperliche Funktion	HR [95 %-KI]: 0,784 [0,488 - 1,260]; p = 0,3118	
Rollenfunktion	HR [95 %-KI]: 0,679 [0,433 - 1,066]; p = 0,0889	
Emotionale Funktion	HR [95 %-KI]: 0,699 [0,377 - 1,293]; p = 0,2492	
Kognitive Funktion	HR [95 %-KI]: 0,800 [0,454 - 1,408]; p = 0,4358	
Soziale Funktion	HR [95 %-KI]: 0,786 [0,474 - 1,303]; p = 0,3465	
Finanzielle Schwierigkeiten	HR [95 %-KI]: 0,825 [0,447 - 1,524]; p = 0,5373	
Nebenwirkungen[i]		
SUE	HR [95%-KI]: 0,922 [0,671 - 1,268]; p = 0,6181	**kein Zusatznutzen belegt**
UE CTCAE Grad ≥ 3	HR [95%-KI]: 0,756 [0,596 - 0,960]; p = 0,0141	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR [95%-KI]: 0,898 [0,429 - 1,880]; p = 0,7760	
UE von besonderem Interesse		
Potenzielle VOD/SOS-Fälle	HR [95%-KI]: 20,471 [2,712 - 154,52]; p < 0,0001	**kein Zusatznutzen belegt**
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5	HR [95%-KI]: 0,401 [0,276 - 0,582]; p < 0,0001	
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5	HR [95%-KI]: 0,701 [0,214 - 2,298]; p = 0,5550	
Potenzielle Hy's Law Fälle	HR [95%-KI]: 0,535 [0,118 - 2,427]; p = 0,4102	
Hospitalisierungen	HR [95%-KI]: 0,689 [0,537 - 0,882]; p < 0,0001	

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR [95%-KI]: 0,748 [0,582 - 0,961]; p = 0,0167	**kein Zusatznutzen belegt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR [95%-KI]: 0,385 [0,267 - 0,554]; p < 0,0001	
Untersuchungen	HR [95%-KI]: 1,272 [0,817 - 1,979]; p = 0,2833	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR [95%-KI]: 0,704 [0,421 - 1,176]; p = 0,1763	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR [95%-KI]: 0,884 [0,513 - 1,525]; p = 0,6571	
Leber- und Gallenerkrankungen	HR [95%-KI]: 2,278 [1,098 - 4,725]; p = 0,0230	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	HR [95%-KI]: 1,605 [0,770 - 3,345]; p = 0,2015	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR [95%-KI]: 0,464 [0,202 - 1,064]; p = 0,0634	
Erkrankungen des Nervensystems	HR [95%-KI]: 0,561 [0,213 - 1,479]; p = 0,2365	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	HR [95%-KI]: 1,919 [0,590 - 6,235]; p = 0,2699	
Gefäßerkrankungen	HR [95%-KI]: 0,420 [0,126 - 1,399]; p = 0,1449	
Herzerkrankungen	HR [95%-KI]: 2,820 [0,564 - 14,094]; p = 0,1875	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	HR [95%-KI]: 0,350 [0,068 - 1,804]; p = 0,1890	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR [95%-KI]: 0,429 [0,07 - 2,348]; p = 0,3151	
Psychiatrische Erkrankungen	HR [95%-KI]: 0,860 [0,121 - 6,132]; p = 0,8802	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	HR [95%-KI]: 0,952 [0,133 - 6,836]; p = 0,9612	
Augenerkrankungen	HR [95%-KI]: 0,416 [0,037 - 4,615]; p = 0,4610	

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)	HR [95%-KI]: 0,000000264 [0,000 - n. e.]; p = 0,3465	
UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3		
Siehe Tabelle 4-65	Keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen	**kein Zusatznutzen belegt**

Quellen: (66, 71, 72, 74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
b: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regimen erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
c: Analysen basieren auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.
d: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Intervention Inotuzumab Ozogamicin an.
e: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
f: Analysen basieren auf *der ITT-Population*. Diese Population umfasst in diesem Fall alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.
g: Die Analysen basieren auf der *PRO-Evaluable*-Population. Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.
h: Es werden nur die Hauptanalysen mit einer MID von 10 in dieser Tabelle dargestellt.
i: Die Analysen basieren auf der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben

ARR: Absolute Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduction*); CR: Komplette Remission (*Complete Remission*); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Incomplete CR*); CR/CRi: Anzahl von Patienten mit CR oder CRi; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire* C30 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions-Fragebogens*; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: *Hazard Ratio*; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*); MRD: Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; OS: Gesamtüberleben; PRO: *Patient-Reported Outcome*; RD: Risikodifferenz; RMST: *Restricted Means Survival Time*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte komplette Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate, direkter HSZT-Rate (*Morbidität*) und Gesamtüberleben (*Mortalität*). So erreichen Patienten unter Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin statistisch signifikant höhere komplette Remissionsraten als Patienten des Kontrollarms (Tabelle 4-2). Bei Betrachtung der Daten zur Dauer der kompletten Remission ist ersichtlich, dass diese in der Inotuzumab Ozogamicin-Gruppe auch länger anhaltend ist (Tabelle 4-29). Dies zeigt sich nicht nur in der Dauer der kompletten Remission, sondern auch in den Ergebnissen des PFS (82). Fast alle Patienten, die auf Inotuzumab Ozogamicin ansprachen, erreichten bereits eine komplette Remission innerhalb der ersten beiden Zyklen (96,7 %) (82), unabhängig davon, ob die Patienten zu Studienbeginn refraktär oder rezidiviert waren (Tabelle 4-30). Nicht nur das Erreichen einer kompletten Remission, sondern auch das schnelle Erreichen dieser, ist mit einer deutlich günstigeren Prognose bezüglich des langfristigen Überlebens assoziiert (8, 18).

Neben der kompletten Remission ist auch die MRD-Negativität von großer therapeutischer Bedeutung. Diese drückt das Erreichen einer möglichst robusten und tiefen Remission der ALL aus und ist darüber hinaus mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit und dem Erfolg einer HSZT bei ALL-Patienten korreliert (4, 43, 93). Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin von den Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, aber auch bezogen auf die ITT-Population, ist statistisch signifikant höher als bei Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-2).

Dies bedeutet, dass Patienten durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin und das Erreichen einer kompletten Remission oder sogar einer MRD-Negativität, einer konsolidierenden HSZT mit potenziell kurativem Therapieziel zugeführt werden können. Im Rahmen der Studie INO-VATE ALL erhielten statistisch signifikant mehr Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm (71 Patienten; 43 %) als im Kontrollarm (18 Patienten; 11 %) eine HSZT im Anschluss an die Behandlung aber vor einer Post-Induktionstherapie (Tabelle 4-2). Mit Inotuzumab Ozogamicin wird somit eine mit bisherigen Therapien im Anwendungsgebiet nicht erreichte Transplantationsrate bei r/r B-Vorläufer ALL Patienten ermöglicht (53).

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Patienten unter der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin auch deutlich schneller einer HSZT zugeführt werden konnten als Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-39). Diese Patienten hatten somit früher die Chance auf eine potenziell kurative und damit lebensrettende Therapieoption, was vor dem Hintergrund des fulminanten Verlaufes einer r/r B-Vorläufer ALL aus therapeutischer Sicht als höchst relevant anzusehen ist.

Die Durchführung einer konsolidierenden HSZT kann wesentlich zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit führen (41, 44). Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, überleben im Median statistisch signifikant länger als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden (Tabelle 4-2). Aufgrund eines höheren Anteils von Patienten, die im Inotuzumab Ozogamicin-Arm nach der Behandlung mit der Studienmedikation, aber vor einer Post-Induktionstherapie eine HSZT erhalten haben und einer dadurch bedingten höheren *Early-Mortality*-Rate, wird der Überlebensvorteil für Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin-Therapie gegenüber der Vergleichstherapie vor allem im späteren zeitlichen Verlauf deutlich (2-Jahres-Gesamtüberleben 22 % vs. 10 %) (82, 83).

Zusammenfassend wird durch Inotuzumab Ozogamicin demnach ein deutlich besseres Therapieansprechen im Sinne einer kompletten Remission und einer MRD-Negativität erreicht, wodurch r/r B-Vorläufer ALL-Patienten im Anschluss an die Behandlung eine konsolidierende HSZT erhalten können und sich infolgedessen das Gesamtüberleben, insbesondere das Langzeitüberleben, dieser Patienten verbessert.

Im Rahmen der Beurteilung der UE zeigen sich für Inotuzumab Ozogamicin Nachteile im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bezüglich des UE *VOD/SOS* und damit einhergehend auch den UE in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* (Tabelle 4-2). Diesen negativen Effekten stehen deutliche Vorteile der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes gegenüber, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der durch konventionelle Chemotherapie-Regime verursachten Nebenwirkungen. Hierzu gehören u. a. *febrile Neutropenien*, *Infektionen*, *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und *Hospitalisierungen* (Tabelle 4-2).

Die hepatotoxischen Nebenwirkungen sowie deren Vermeidung und Management sind in der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin eingehend beschrieben (85). Es ist davon auszugehen, dass diese speziellen Nebenwirkungen hierdurch im Versorgungsalltag, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, gut einschätz- und handhabbar bzw. partiell vermeidbar sein werden und auch die respektive Inzidenz von VOD/SOS-Fällen hierdurch im Vergleich zur Studiensituation deutlich reduzierbar sein wird. Es ist insgesamt ***kein Zusatznutzen*** hinsichtlich der Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes festzustellen.

In Anbetracht der mit bisherigen *Salvage*-Therapien noch nicht erreichten ***großen Verbesserung*** der kompletten Remissionsrate, der MRD-Negativitätsrate und der direkten HSZT-Rate nach Behandlung sowie der ***moderaten Verbesserung*** des medianen Überlebens und der ***deutlichen Verbesserung*** des Langzeitüberlebens durch die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes und der dadurch ***deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** ist ein ***beträchtlicher Zusatznutzen*** für Inotuzumab Ozogamicin abzuleiten.

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.

Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+) rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen. (85).

Im weiteren Verlauf des Moduls wird die Kurzform r/r B-Vorläufer ALL stellvertretend für das oben genannte Anwendungsgebiet von Inotuzumab Ozogamicin verwendet.

Bei Inotuzumab Ozogamicin (BESPONSA®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des *Orphan Drug* Status in der Europäischen Union vom 07. Juni 2013 (EU/3/13/1127) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (14). Der Orphan Drug Status wurde am 12.05.2017 bestätigt (15).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin gelten durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie INO-VATE ALL.

Hierbei handelt es sich um eine randomisierte klinische Phase-III Studie, bei der erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL entweder mit Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie im Interventionsarm oder mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes im Kontrollarm behandelt worden sind.

Vor diesem Hintergrund lautet die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A folgendermaßen:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes?

Patientenpopulation

Es wird die Population erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre) betrachtet, die entweder auf eine vorausgegangene Behandlung der B-Vorläufer ALL nicht ansprachen und somit unter einer refraktären B-Vorläufer ALL leiden, oder bei denen nach vorausgegangenem Therapieansprechen ein Rezidiv auftrat und die somit unter einer rezidivierten B-Vorläufer ALL leiden. Es werden hierbei sowohl Patienten mit einer Ph^- als auch Ph^+ r/r B-Vorläufer ALL berücksichtigt.

Intervention

Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL. Die Intervention besteht somit aus der Verabreichung von Inotuzumab Ozogamicin entsprechend der Fachinformation.

Vergleichstherapie

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (14), bei welchem keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist (10, 38). Da der medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin bereits durch die Zulassung als belegt gilt und das Ausmaß des Zusatznutzens einzig auf Basis der Zulassungsstudie bestimmt wird, stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die Vergleichstherapie dar. Bei dieser handelt es sich um eine von den folgenden drei Chemotherapien nach Wahl des Prüfarztes:

- Chemotherapie Regime aus Fludarabin, Cytarabin und Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (FLAG)
- Chemotherapie Regime aus Mitoxantron und Cytarabin (MXN/Ara-C)
- Chemotherapie Regime mit Hochdosis Cytarabin (HIDAC)

Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.4.2).

- Mortalität
  - OS
- Morbidität
  - Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi)
  - MRD-Negativitätsrate
  - Direkte HSZT-Rate
  - Bewertung der krankheitsbedingten Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30
  - Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3
  - UE, die zum Therapieabbruch führen
  - UE von besonderem Interesse
    - Potenzielle VOD/SOS-Fälle
    - Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
    - Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
    - Potenzielle Hy's Law Fälle
    - Hospitalisierungen
    - UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC
      - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
      - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
      - Untersuchungen
      - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
      - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
      - Leber- und Gallenerkrankungen

    - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
    - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
    - Erkrankungen des Nervensystems
    - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen
    - Gefäßerkrankungen
    - Herzerkrankungen
    - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
    - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Psychiatrische Erkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
    - Augenerkrankungen
    - Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)
  - UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3
    - Krankheitsprogression
    - Pyrexie
    - Müdigkeit/Fatigue
    - Multiorganversagen
    - Schmerzen
    - Asthenie
    - Entzündungen der Schleimhäute
    - Katheter-assoziierte Infektionen
    - Brustschmerzen
    - Extravasation
    - Gangstörung
    - Hernien
    - Ödeme
    - periphere Ödeme
    - Xerose

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte von im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse als auch anhand der SOC gemäß MedDRA, wobei die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* nochmals detaillierter auf Basis der *Preferred Terms* ausgewertet wurde, da diese, im Gegensatz zu den *Preferred Terms* der anderen SOC, in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind. Somit wurden alle SOC berücksichtigt, in welchen während der Studie UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auftraten.

Studientyp

Es handelte sich bei der INO-VATE ALL-Studie um eine randomisierte kontrollierte Phase-III Studie (RCT). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie INO-VATE ALL.

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.

Tabelle 4-3:Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Studienpopulation**	Erwachsene Patienten mit Ph^- oder Ph^+ r/r B-Vorläufer ALL	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin (85)
2	**Intervention[a]**	Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544, PF-05208773, WAY 207294) gemäß gültiger Zulassung	Keine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin	Zielintervention der Nutzenbewertung
3	**Vergleichstherapie**	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei *Orphan Drugs* durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes ist (54, 81, 82)

#	Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	**Endpunkte**[a]	Patientenrelevante Endpunkte bezüglich den Nutzendimensionen: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, oder der Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO Version 4.2 (38)
5	**Studientyp**	RCT	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Bei Arzneimitteln mit *Orphan Drug* Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (INO-VATE ALL) handelt
6	**Studiendauer**	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet
7	**Publikationstyp**[b]	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer *Review*, *Letter*, *Editorial*, *Errata*, *Note*, Konferenz-*Abstract* oder -*Paper*, *Short Survey*, *Case Report* oder unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich.

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* werden in Tabelle 4-19, Tabelle 4-26, Tabelle 4-31, Tabelle 4-35, Tabelle 4-40, Tabelle 4-46,Tabelle 4-52 und Tabelle 4-57 operationalisiert.
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clincialtrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CMC-544: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin; PF-05208773: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin; r/r: rezidiviert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; WAY 207294: Bezeichnung für Inotuzumab Ozogamicin

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 Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE, EMBASE* und in *Cochrane-CENTRAL* zum Suchzeitpunkt 04.05.2017 durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß der Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an den technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der VerfO empfohlene *Wong-Filter* verwendet (103). In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt. Die vollständigen Suchprofile sind in 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 (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 Plattform 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 Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, c*linicaltrialsregister.eu*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum Suchzeitpunkt 08.05.2017 durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres *Abstracts* von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer einstimmig als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das vorliegende Modul 4A zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung - ggf. unter Einbeziehung eines dritten unabhängigen Reviewers - bei Relevanz in die Bewertung eingeschlossen. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachteten, wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Für das Einschlusskriterium bezüglich der Patientenpopulation reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen für die interessierende Patientenpopulation vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich der Patientenpopulation bei weniger als 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen für die interessierende Patientenpopulation vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation anwendbar sind (52).

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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.

Auf Basis des *Orphan Drug* Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit r/r B-Vorläufer ALL durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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 Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (59) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in den Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

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.

[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.

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.

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie INO-VATE ALL (B1931022).

Patientencharakteristika

Die Patienten wurden im vorliegenden Modul 4A anhand der im Folgenden gelisteten Charakteristika beschrieben. Diese wurden sowohl dem Studienbericht als auch der Studienpublikation der INO-VATE ALL-Studie entnommen (Tabelle 4-14)(54, 81, 82).

Die Studie hat zwei co-primäre Endpunkte. Die Primäranalyse des einen primären Endpunktes CR/CRi fand statt, als die ersten 218 randomisierten Patienten mindestens drei Monate in der Nachbeobachtung waren (Datenschnitt 02.10.2014). Da die finale Analyse des OS (anderer primärer Endpunkt) erst nach 248 Ereignissen durchgeführt wurde (mindestens 325 randomisierten Patienten entsprechend, zweiter Datenschnitt 08.03.2016 und dritter Datenschnitt 04.01.2017), gibt es für die Studie drei Datenschnitte und zwei ITT-Populationen. Die ITT218-Population bezieht sich dabei auf den ersten und die ITT-Population auf den zweiten und den dritten Datenschnitt. Im vorliegenden Modul 4A werden Daten und Analysen basierend auf dem zweiten (08.03.2016) und als Sensitivitätsanalyse auf dem dritten (04.01.2017) Datenschnitt dargestellt.

Die in Tabelle 4-4 dargestellten Patientencharakteristika werden im vorliegenden Modul 4A zur ITT-Population des zweiten und dritten Datenschnittes dargestellt. Die Daten für die ITT218-Population können dem Studienbericht entnommen werden (81).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Demographische Charakteristika der Patienten	
Geschlecht	n (%) Weiblich Männlich
Alter (Jahre)	MW (SD); Median (Spanne)
Altersgruppe	n (%) < 55 Jahre ≥ 55 Jahre

Patientencharakteristika	**Statistische Maße und Strata**
Region	n (%) Nordamerika Europäische Union (EU) Asien Andere
Ethnie	n (%) Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Andere
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Ansprechen auf die letzte Induktionschemotherapie	n (%) Komplette Remission Partielles Ansprechen Stabile Erkrankung Resistenz Progressive Erkrankung Unbekannt
Erhalt einer HSZT vor Randomisierung	n (%) Ja Nein
Karyotypisierung/Zytogenetik	n (%) Normal Ph^+ t(4;11) Andere Unbekannt oder fehlende Daten
Salvage-Status	n (%) *Salvage* 1 *Salvage* 2 Andere
Dauer der ersten Remission	n (%) < 12 Monate ≥ 12 Monate
Vorausgegangene Induktionstherapien	n (%) Ja Induktionstherapie 1 Induktionstherapie 2 Induktionstherapie 3
ECOG Status	n (%) 0 1

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
	2 Fehlend
CD22-Expression (%)	n (%) ≥ 90 < 90 Fehlend
Leukozytenzahl (10^3/mm^3)	Median (Spanne)
Periphäre Blastenanzahl/µL	n (%) MW (SD) Median (Spanne) Fehlende Daten
Keine zirkulierenden peripheren Blasten	n (%)
Blastenanteil im Knochenmark zur *Baseline*	n (%) < 50 % ≥ 50 % Fehlende Daten
Mittlere Behandlungsdauer	
Wochen Zyklen	Median (Min - Max) Median (Min - Max)

CD22: *Cluster of Differentiation* 22, EOCG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Charakteristikum; Ph^+: Philadelphia-Chromosom positiv; SD: Standardabweichung

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* herangezogen.

Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und CRi) • MRD-Negativitätsrate • Direkte HSZT-Rate • Krankheitsbezogene Symptome gemessen anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 • Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS

Nutzendimension	Endpunkte
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemessen anhand der Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-C30

Nebenwirkungen	• Gesamtrate SUE
	• UE CTCAE Grad ≥ 3
	• UE, die zum Therapieabbruch führen
	• UE von besonderem Interesse
	  o Potenzielle VOD/SOS-Fälle
	  o Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
	  o Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
	  o Potenzielle Hy's Law Fälle
	  o Hospitalisierungen
	  o UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC
	  ▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
	  ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen
	  ▪ Untersuchungen
	  ▪ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
	  ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
	  ▪ Leber- und Gallenerkrankungen
	  ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
	  ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
	  ▪ Erkrankungen des Nervensystems
	  ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen
	  ▪ Gefäßerkrankungen
	  ▪ Herzerkrankungen
	  ▪ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
	  ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
	  ▪ Psychiatrische Erkrankungen
	  ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege
	  ▪ Augenerkrankungen
	  ▪ Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)
	  o UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3
	  ▪ Krankheitsprogression
	  ▪ Pyrexie
	  ▪ Müdigkeit/Fatigue
	  ▪ Multiorganversagen
	  ▪ Schmerzen
	  ▪ Asthenie
	  ▪ Entzündungen der Schleimhäute

Nutzendimension	Endpunkte
	▪ Katheter-assoziierte Infektionen ▪ Brustschmerzen ▪ Extravasation ▪ Gangstörung ▪ Hernien ▪ Ödeme ▪ periphere Ödeme ▪ Xerose
CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: *Visual Analog Scale* des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD: Minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SOC: *System Organ Class*; UE: Unerwünschte Ereignisse; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

Das OS war in der INO-VATE ALL-Studie als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache definiert. Patienten mit unklarem Todesdatum wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert (81, 82).

Validität

Die Validität des Endpunktes OS ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben der Patienten) gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (52). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist. Dies wurde durch die Niederschrift des Beratungsgespräches, welches am 25.11.2016 stattgefunden hat, bestätigt (35).

Morbidität

Als die Morbidität operationalisierende klinische patientenrelevante Effektparameter wurden

- die komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR und Cri),
- die MRD-Negativitätsrate,
- die direkte HSZT-Rate,
- die krankheitsbezogenen Symptome
- und der Gesundheitszustand

in die Bewertung einbezogen.

Komplette Remissionsrate

Operationalisierung

Die Remissionsraten werden durch die Endpunkte komplette Remission (*Complete Remission*, CR), komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery*, CRi) sowie durch den kombinierten Endpunkt CR/CRi abgebildet. In der INO-VATE ALL-Studie wurde die Anzahl der Patienten bestimmt, die nach den modifizierten Cheson-Kriterien gemäß nationaler sowie internationaler Leitlinien eine CR oder eine CRi erreicht haben (18, 22, 39, 60).

CR ist, gemäß international anerkannter Kriterien und Leitlinien, definiert als das Vorhandensein von weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und der Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut inklusive einer hämatologischen Regeneration (absolute Neutrophilenzahl (AZN) ≥ 1.000/µl und Thrombozyten ≥ 100.000/µl) sowie dem Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung (18, 22, 39, 60). Die Definition von CRi entspricht der von CR, mit dem Unterschied, dass eine vollständige hämatologische Regeneration noch nicht erreicht ist (AZN < 1.000/µl und Thrombozyten < 100.000/µl). Auch die Definition der CRi erfolgt nach nationalen und internationalen Kriterien bzw. Leitlinien (Tabelle 4-6) (18, 22, 39, 60). CRi wurde neben CR für die Darstellung der Remission bestimmt. Im Fall der CRi ist die hämatologische Regeneration nach Erreichen einer Remission verzögert, die Remissionskriterien sind aber ansonsten erfüllt. Entsprechende Therapieentscheidungen vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bezüglich der Durchführung einer HSZT können somit schon bei Erreichen einer CRi getroffen werden (84). Dies begründet auch die Darstellung des kombinierten Endpunktes CR/CRi im vorliegenden Indikationsgebiet.

Die Knochenmarksproben zur Bestimmung der Remission wurden zum Zeitpunkt des *Screenings*, an den Tagen 16 und 28 der Zyklen 1, 2 und 3, sowie im weiteren Behandlungszeitraum alle ein bis zwei Zyklen, bei der letzten Behandlungsvisite sowie während der Folgeuntersuchungen als auch bei klinischer Notwendigkeit entnommen (81).

Tabelle 4-6: Hämatologische Remissionskriterien

Ansprechen	**Ansprechkriterien**
CR	Im Knochenmark: • < 5 % Blasten detektierbar Im Blut: • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten ≥ 100.000/µl • ANZ ≥ 1.000/µl Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung

Ansprechen	Ansprechkriterien
CRi	Im Knochenmark: • < 5 % Blasten detektierbar Im Blut: • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten < 100.000/µl • ANZ < 1.000/µl Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung
Quelle: (18, 39, 60) ANZ: absolute Neutrophilenzahl; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration	

Validität

Durch die objektive Bestimmung der CR bzw. CRi nach den modifizierten Cheson-Kriterien sowie nach national und international anerkannten Leitlinien ist die Erhebung dieser Endpunkte als valide zu betrachten. Zudem wurde die Erhebung dieses Endpunktes, definiert anhand anerkannter Kriterien internationaler Leitlinien, vom G-BA in der Indikation adulte Ph⁻ r/r ALL bereits als valide eingeschätzt (36).

Patientenrelevanz

Derzeit können Patienten mit r/r ALL nicht *per se* durch eine medikamentöse Behandlung alleine eine langanhaltende komplette Remission bzw. Kuration der hämatologischen Grunderkrankung erreichen (41, 44, 96). Die aktuell einzig potenziell kurative und somit dauerhaft zu einer anhaltenden Remission führende Behandlungsoption adulter r/r ALL-Patienten ist der Erhalt einer HSZT, für deren Durchführung das Erreichen einer CR, einer CRi oder sogar einer MRD-Negativität eine wichtige klinisch relevante Voraussetzung ist (18, 19, 25, 39, 41, 44). Die Rate des Erreichens einer CR/CRi ist als wesentlicher Parameter zur Erfassung der Wirksamkeit spezifischer hämatologischer Therapien anzusehen (19).

Bei der Patientenpopulation des zugrunde liegenden Anwendungsgebietes ist eine Verlängerung der Überlebenszeit nur bei Erreichen einer kompletten Remission, also eines zytologischen Ansprechens, möglich (19). In der Indikation r/r ALL stellt das schnelle Erreichen (innerhalb von drei bis fünf Wochen) einer stabilen CR einen zentralen therapieentscheidenden prognostischen Faktor für das Langzeitüberleben dar (5, 89). Weiterhin konnten O`Brien *et al.* 2008 in einer Landmark-Analyse mit 190 ALL-Patienten, welche eine zweite *Salvage*-Therapie erhielten, eine positive Assoziation zwischen dem Erreichen einer CR und der Verbesserung des Gesamtüberlebens nachweisen. Die CR trug mit einem HR von 0,51 signifikant zu dem Überlebensvorteil bei (63). Zudem ist das Erreichen einer CR in den meisten Fällen mit einer Wiederherstellung der normalen Hämatopoese und der konsekutiven Abwesenheit hiermit direkt assoziierter Krankheitssymptome aber auch dem Ende weiterer Krankheitssymptome wie B-Symptomatik, Schüttelfrost oder Pruritus verbunden. Darüber hinaus ist der Bedarf einer Hospitalisierung in diesem Fall nicht mehr, weniger häufig oder kurzfristiger gegeben.

Hierdurch wird wiederum die Patientenrelevanz der Remission gestärkt, da dies der Anforderung der AM-NutzenV „Reduktion der den Patienten belastenden Symptomatik und Verbesserung des Gesundheitszustandes“ entspricht (10).

Die derzeit einzig dauerhaft anhaltende und somit potenziell kurative Behandlungsoption adulter r/r ALL-Patienten ist der Erhalt einer HSZT (25, 44). Eine Korrelation zwischen dem Erhalt einer HSZT und einem verlängerten Gesamtüberleben bei Patienten mit rezidivierter ALL in Abhängigkeit vom CR-Status wurde in Studien der deutschen GMALL-Studiengruppe gezeigt (41, 44).

Weiterhin ist die Dauer der kompletten Remission prognostisch relevant (18). So konnte für ALL-Patienten in erster Remission gezeigt werden, dass frühe Rezidive nach einer kurzen primären Remissionsdauer von weniger als 18 bis 24 Monaten prognostisch ungünstig für den weiteren Krankheitsverlauf sind und demnach mit einem geringeren Gesamtüberleben korrelieren (24, 97).

Aufgrund der prognostischen Relevanz, der Reduktion der Krankheitssymptome sowie insbesondere als relevante Voraussetzung zur Vorbereitung (Therapieentscheidung) und Erhalt einer potenziell kurativen HSZT als konsolidierende Therapieoption, ist der Endpunkt komplette Remissionsrate im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten.

MRD-Negativitätsrate

Die Bestimmung der MRD-Negativitätsrate bzw. des MRD-Status ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst robusten und tiefen (molekularen) Remission.

Operationalisierung

Patienten in CR bzw. CRi wurden in der INO-VATE ALL-Studie in MRD-positive und MRD-negative Patienten unterschieden, abhängig vom Nachweis von mehr als 1×10^{-4} Blasten (MRD-positiv) oder weniger als 1×10^{-4} Blasten (MRD-negativ) im Knochenmark ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi bis zum Ende der Behandlung (9, 18, 22, 39, 60, 81). Die Operationalisierung des MRD-Status und damit der MRD-Negativität in der Studie INO-VATE ALL entspricht somit den Definitionen nationaler wie auch internationaler Leitlinien (9, 18, 22, 39, 48, 60). Die Auswertung des MRD-Status erfolgte leitlinienkonform in einem zentralen Referenzlabor (80, 81).

Validität

Durch die sensitive Diagnostik konnten in der Studie frühzeitig Aussagen über die Robustheit und Tiefe des Therapieansprechens sowie über ein mögliches Rezidiv der Erkrankung gemacht werden. Der MRD-Status wurde anhand objektiver und national und international anerkannter Kriterien in einem zentralen Referenzlabor bestimmt (9, 18, 22, 39, 60). Darüber hinaus wurde die Validität der MRD-Negativität in der Indikation adulte r/r ALL bereits zuvor vom G-BA bestätigt (33).

Patientenrelevanz

Die MRD umfasst den Nachweis von residuellen Leukämiezellen bei r/r ALL-Patienten in CR oder CRi und ermöglicht aufgrund sensitiverer Untersuchungen eine Detektion der leukämischen Blasten unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze von ein bis fünf Prozent (18, 39). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) ist das Erreichen einer MRD-Negativität ein wichtiger neuer Endpunkt für die Bewertung der Effektivität der ALL-Therapie (18), da sowohl die Rezidivwahrscheinlichkeit nach Ende der Rezidivtherapie als auch der Therapieerfolg einer etwaig folgenden HSZT wesentlich von der Abwesenheit einer MRD abhängig ist bzw. beeinflusst wird. Ein negativer MRD-Status ist demnach ein zentrales Therapieziel in der Behandlung der ALL (9, 18).

Das Erreichen einer MRD-Negativität gilt als wichtiger prognostischer Faktor während der Therapie der ALL. Dies begründet sich in einer nachgewiesenen positiven Korrelation zwischen MRD-Negativität und einer geringeren Rezidivrate sowie einem verlängerten Gesamtüberleben in der Indikation ALL (8, 43, 87). So konnten Brüggemann *et al.* 2006 in einer deutschen Studie eine Korrelation zwischen dem Erreichen der MRD-Negativität und einem geringeren Rezidivrisiko bei 105 Ph^- ALL-Patienten zeigen. Nach Einteilung in Risikogruppen (hoch, intermediär, gering) basierend auf dem MRD-Status, zeigte sich innerhalb der Gruppe mit geringem Risiko (10 % aller Patienten), in der während der Induktionsphase innerhalb von elf bis 24 Tagen eine MRD-Negativität erreicht wurde, auch noch nach drei Jahren eine Rezidivrate von 0 %. Die Hochrisikogruppe (23 % aller Patienten), in der unter Therapie keine MRD-Negativität erreicht wurde, wies dahingegen eine Rezidivrate von 94 % auf (8). Darüber hinaus konnte in einer weiteren deutschen ALL-Studie gezeigt werden, dass das Erreichen der MRD-Negativität nach der zweiten Induktionstherapie und/oder während der Konsolidierungsphase prognostisch signifikant günstig ist, unabhängig davon, ob die behandelten Patienten vor der Therapie zu den Standardrisiko- oder Hochrisikopatienten, zu denen auch die r/r ALL-Patienten zählen, gehörten (43).

Patienten, die in dieser Studie eine MRD-Negativität erreichten, wiesen im Vergleich zu MRD-positiven Patienten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer langanhaltenden kompletten Remission (74 % vs. 35 %) sowie eine höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (80 % vs. 42 %) auf (43).

Auch konnte gezeigt werden, dass die MRD-Negativität in der Indikation ALL prognostisch günstig für eine langanhaltende komplette Remission nach Erhalt einer HSZT ist. Die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv über drei bis fünf Jahre nach der Transplantation war bei Patienten, die vor Transplantation einen negativen MRD-Status aufwiesen, mit 0 % bis 13 % deutlich geringer als bei MRD-positiven Patienten (46 % bis 57 %) (4, 93).

Diese Zusammenhänge konnten noch nicht explizit für das Anwendungsgebiet r/r B-Vorläufer ALL nachgewiesen werden. Es ist aber vor dem Hintergrund der Konsistenz der Korrelationen, auch bei Hochrisikopatienten (43), davon auszugehen, dass auch Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL von dem Erreichen eines negativen MRD-Status profitieren.

Die Bestimmung des MRD-Status ist daher von höchster Relevanz für den Patienten, da auf Basis dessen Therapieentscheidungen getroffen werden, welche wiederum den Gesundheitszustand des Patienten bedeutsam beeinflussen können. Daher ist das Erreichen der MRD-Negativität als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Direkte HSZT-Rate

Operationalisierung

Der Endpunkt umfasst den Anteil der Patienten, die vor einer Behandlung mit Studienmedikation nicht für eine HSZT geeignet waren, jedoch nach einer Behandlung mit der Studienmedikation aber vor einer Post-Induktionstherapie eine anschließende konsolidierende HSZT erhalten haben.

Der Term „nicht geeignet“ bezeichnet in diesem Fall Patienten, die gemäß Einschlusskriterien nicht in einer Remission waren (≥ 5 % Knochenmarksblasten) und somit eine relevante Voraussetzung für die Durchführung einer konsolidierenden HSZT zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht erfüllten (refraktäre respektive rezidivierte Patienten).

Validität

Die Validität des Endpunktes direkte HSZT-Rate ist durch die eindeutige und objektive Operationalisierung gegeben.

Patientenrelevanz

Das in nationalen und internationalen Leitlinien aufgeführte Haupttherapieziel der ALL - das Erreichen einer dauerhaften tiefen (molekularen) Remission (5, 18, 24, 25, 39, 41, 44, 60) -, kann aufgrund limitierter medikamentöser Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet r/r B-Vorläufer ALL in den meisten Fällen nicht auf diesem Wege erreicht werden. Diesem Sachverhalt wird in der Leitlinie der DGHO für die Rezidivtherapie entsprechendes Gewicht gegeben: „[…] Hauptziel beim Management von Rezidivpatienten ist das Erreichen einer kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation […]“. Hieraus wird die hohe Relevanz der HSZT als Therapieziel für diese Patientenpopulation ersichtlich.

Derzeit gibt es keine effektiven medikamentösen Therapien, die direkt eine Heilung der r/r ALL herbeiführen können (25, 44). Daher ist eine HSZT aktuell die einzige potenziell kurative und somit für die hier betrachtete Patientenpopulation wichtigste Therapieoption.

Untersuchungen der deutschen GMALL-Studiengruppe zeigten deutlich, dass bei Patienten mit r/r ALL ohne eine HSZT das mediane Überleben gering ist (3-Jahres-Überlebenrate < 11 %) (41, 44). Hingegen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate von r/r ALL-Patienten, die nach *Salvage*-Therapie eine HSZT erhalten haben, 23 % bis 38 % (41, 44). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie mit 609 adulten r/r ALL-Patienten (24). Nach erfolgreicher HSZT erreichen bis zu 50 % der transplantierten r/r ALL-Patienten eine dauerhafte zytologische Remission, was einer Heilung der Erkrankung entspricht (25).

Nach Versagen der Erstlinientherapie konnte in einer französischen Studie zudem gezeigt werden, dass der Erhalt einer konsolidierenden HSZT in zweiter Remission der einzige Faktor ist, der mit einer Verlängerung der krankheitsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens positiv korreliert ist (92).

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem Mangel an alternativen potenziell kurativen Therapieoptionen in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet ist die HSZT, wie auch in der DGHO-Leitlinie dargelegt (18), eine etablierte Therapie für Hochrisikopatienten mit kurativem Therapieziel. Der Anteil der Patienten, der dieser Art der Therapie zugeführt werden kann, stellt speziell für diese Patientengruppe einen sehr wichtigen Aspekt dar. Somit ist der Erhalt einer HSZT für diese Patientengruppe höchst relevant.

Zusammenfassend ist für r/r ALL-Patienten der Endpunkt direkte HSZT-Rate als patientenrelevant zu betrachten, da dies die einzig mögliche Therapieoption ist um die Gesamtmortalität dieser schwerstkranken Patienten wesentlich zu verbessern (35, 44).

Gesundheitszustand EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D analysiert. Die VAS ist eine vertikale Skala von 20 cm, mit einem Wertebereich von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand), anhand dessen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand selbst bewerten, unabhängig von den fünf Dimensionen des Fragebogens. Die Daten zur Auswertung des EQ-5D VAS wurden am ersten Behandlungstag der Patienten und an jedem weiteren ersten Tag eines Therapiezyklus sowie zur Abschlussvisite erhoben (81).

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein von der Forschungsgruppe *European Quality of Life* (EuroQol) entwickeltes, weit verbreitetes und valides Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes aus Patientensicht, das wie der EQ-5D Fragebogen für die deutsche Bevölkerung validiert wurde (45). In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS als Bewertungsmethode zur patientenindividuellen Lebensqualität bzw. des Gesundheitszustandes in verschiedenen Studien mit Krebspatienten (6, 46, 99, 104), sowie im Speziellen mit Leukämiepatienten (47, 58, 102), eingesetzt. Zudem wurde die EQ-5D VAS als Messinstrument sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG im onkologischen Bereich akzeptiert (32, 34, 37). Ein EQ-5D VAS-Wertunterschied von 7 wird bei Krebspatienten als MID betrachtet (86). Im Beratungsgespräch am 25.11.2016 wurde vom G-BA erläutert, dass die MID, je nach verwendetem Ankerinstrument in der Validierungsstudie für Krebserkrankungen, zwischen 7 und 12 verortet wird. Der G-BA empfiehlt daher neben einer Analyse der EQ-5D VAS mit einer MID von 7 auch Sensitivitätsanalysen zu den MID 10 oder 12 durchzuführen (35).

Patientenrelevanz

Der allgemeine Gesundheitszustand wird erheblich durch die den Patienten belastende, krankheitsbedingte Symptomatik beeinflusst, welche der Nutzendimension Morbidität zugeordnet werden kann. Eine vom Patienten selbst berichtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes geht daher mit einer Reduzierung der belastenden Krankheitssymptome einher. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanten zu betrachten (10). Dies wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch am 25.11.2016 bestätigt (35).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitätsfragebogen ermöglicht Aussagen über den Zustand der krankheitsspezifischen Lebensqualität der r/r ALL-Patienten und ist ein Endpunkt in der INO-VATE ALL-Studie.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, bei dem die Patienten selbst durch die Beantwortung von 30 Fragen ihren aktuellen Lebensqualitätsstatus und Gesundheitszustand bewerten. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (*körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion*) sowie Symptomskalen, mit denen einzelne Symptome und Krankheitsaspekte (*Müdigkeit/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe und Diarrhö*) bewertet werden. Zudem wird der Einfluss der Erkrankung auf finanzielle Schwierigkeiten des Patienten bewertet. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala der Lebensqualitätsskalen geben eine höhere Lebensqualität an, bei den Funktionsskalen implizieren sie eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen zeigen sie eine Verschlechterung der Symptomatik an. Die Daten zu Auswertung des EORTC QLQ-C30 wurden am ersten Behandlungstag der Patienten und an jedem weiteren ersten Tag eines Therapiezyklus sowie zur Abschlussvisite erhoben. Daten zu den Symptomenskalen werden in Abschnitt 4.3 unter der Nutzendimension *Morbidität* dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) (81).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Studien validiertes Messinstrument (2), welches bereits zuvor vom G-BA zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Leukämiepatienten mehrfach als valide eingestuft wurde (27, 28, 30, 31). Der EORTC QLQ-C30 ist somit geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin in der Indikation r/r B-Vorläufer ALL zu treffen.

Ein Unterschied der Skalenwerte von mindestens 5 bis 10 Punkten auf der 100-Punkte-Skala wird als klinisch relevante Veränderung des Zustandes der Patienten betrachtet (65). Diese Schwellenwerte wurden auch vom G-BA im Beratungsgespräch am 25.11.2016 bestätigt mit der Empfehlung eine Sensitivitätsanalyse (MID von 5) zu der üblicherweise verwendeten MID von 10 durchzuführen (35).

Patientenrelevanz

Adulte Patienten mit r/r ALL leiden erheblich unter der krankheitsbedingten Symptomatik und sind daher massiv in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Verbesserung der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der schwerkranken r/r ALL-Patienten, gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30, sind entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten (10, 35).

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die therapiebedingten UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen/Verträglichkeit einer Therapie bei adulter r/r ALL und wurden standardisiert und gemäß guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) in der INO-VATE ALL-Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (MedDRA Version 17.1) erhoben (11, 81, 82).

Operationalisierung

Therapiebedingte UE waren als Ereignisse definiert, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation und nicht später als 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für das Ereignis VOD/SOS wurden alle Fälle, die innerhalb von zwei Jahren nach Randomisierung auftreten, als therapiebedingte UE gewertet. Zur Darstellung der Nebenwirkungen wurden die SUE, UE von Grad 3 oder höher gemäß der CTCAE Version 3.0, UE, die zum Therapieabbruch führen, und UE von besonderem Interesse differenziert (Tabelle 4-5) (81).

Validität

Die Häufigkeit aller UE wurde während der Studie für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und *Preferred Term* (MedDRA Version 17.1) erhoben und nach den CTCAE-Kriterien Version 3.0 nach Schwere und Häufigkeit eingeteilt. Die verwendete Kategorisierung der therapiebedingten UE wurde in bereits abgeschlossenen Verfahren der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Indikationsgebiet Chronische Lymphatische Leukämie und im Indikationsgebiet r/r Ph^+ ALL sowie Ph^- r/r ALL vom G-BA als valide anerkannt (29, 30, 33).

Patientenrelevanz

Die Verringerung von therapiebedingten Nebenwirkungen bewirkt im Allgemeinen eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (52). Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen (100). SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (10, 35, 52).

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse als auch anhand der SOC gemäß MedDRA, wobei die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* nochmals detaillierter auf Basis der *Preferred Terms* ausgewertet wurde, da diese, im Gegensatz zu den *Preferred Terms* der anderen SOC, in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind. Somit wurden alle SOC berücksichtigt, in welchen während der Studie UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auftraten.

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Studie INO-VATE ALL gemäß statischem Analyseplan (*Statistical Analysis Plan*, SAP) basierend auf der ITT-Population und die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population (84). Lediglich die Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis der *PRO* (*Patient-Reported Outcome*)-*Evaluable*-Population durchgeführt.

Folgende Daten wurden im Ergebnisteil des vorliegenden Modul 4A dargestellt:

<u>Verlaufsbeobachtungen</u>

Wenn für kontinuierliche Endpunkte (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS), die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden für diese Endpunkte *Time to Deterioration* (TTD)-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung) durchgeführt. Die Relevanzschwellen und deren Validität des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS sind im obenstehenden Abschnitt dargestellt.

Ergänzend werden für diese Endpunkte MMRM-Analysen durchgeführt und tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, Mittelwerte (MW) mit Standardfehler (SE) zu Studienbeginn (*Baseline*) und -ende sowie die Differenz (Δ) von Endwert (*End of Treatment*, EOT) - Ausgangswert (*Baseline*) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die Mittelwertdifferenz (MWD) zwischen den Behandlungsgruppen mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert quantifiziert.

Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt (*Cochrane-Mantel-Haenszel*-Test stratifiziert nach *Dauer der ersten Remission* [< 12 Monate/≥ 12 Monate], *Salvage-Status* [1/2] und *Patientenalter bei Randomisierung* [< 55/≥ 55 Jahre] nach *Interactive-Voice-Response System* [IVRS]). Im Falle, dass in mindestens einer Behandlungsgruppe keinerlei Ereignisse bezüglich des betrachteten Endpunktes aufgetreten sind, wurde keine Kontinuitätskorrektur durchgeführt. Falls die Anzahl der Ereignisse für beide Behandlungen gleich 0 ist, könnte die ARR = 0 formal berechnet werden. Falls die Anzahl der Zensierungen für beide Behandlungen gleich 0 ist, könnte die ARR=0 und das RR=1 formal berechnet werden.

Bei Vorliegen fehlender Beobachtungen ist die verwendete SAS-Prozedur PROC FREQ jedoch bzgl. der Berechnung dieser Parameter limitiert, so dass die Parameter in den beschriebenen Fällen nicht berechnet wurden. Aufgrund der geringen Aussagekraft der betreffenden Parameter wurde in diesen Fällen nur n. e. (*not evaluable*, nicht auswertbar) dargestellt und auf eine manuelle Nachberechnung der Parameter und KI verzichtet. Gleiches gilt für den Fall von 0 Ereignissen für die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin, bei welchem ebenso statt OR = 0 und RR = 0 lediglich n. e. angegeben wird.

Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der ARR statt. Eine Ausnahme bildete die Auswertung zu den Nebenwirkungen. Hierbei erfolgt die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der *Time to Event (TTE)*-Analysen (Ereigniszeit-Analyse).

TTE-Endpunkte

Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der Behandlungseffekt wurde als HR mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben (*Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach *Dauer der ersten Remission* [< 12 Monate/≥ 12 Monate], *Salvage-Status* [1/2] und *Patientenalter bei Randomisierung* [< 55/≥ 55 Jahre] nach IVRS). Als Testverfahren zur Bestimmung der p-Werte kommt der *Log-Rank*-Test zur Anwendung (zweiseitig, stratifiziert nach den schon genannten Parametern). Sofern die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht wurde, wurde in diesem Fall n. e. in die entsprechende Zelle eingefügt. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung auf der Grundlage einer klinischen Studie erfolgt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie INO-VATE ALL wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen *a priori* für die Endpunkte CR/CRi und Gesamtüberleben definiert.

Darüber hinaus werden weitere Sensitivitätsanalysen für die Studie INO-VATE ALL im vorliegenden Modul 4A für folgende Endpunkte dargestellt:

<u>Gesamtüberleben (OS)</u>

OS zum Datenschnitt 04.01.2017

Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Verteilung der Baseline-Charakteristika zum 04.01.2017 durchgeführt. Diese Analyse wurde durchgeführt, um die Daten zum OS zum aktuellst vorliegenden Datenschnitt zu präsentieren und ggf. Unterschiede zum Datenschnitt der Primäranalyse vom 08.03.2016 aufzuzeigen.

Landmark-Analyse zum Zeitpunkt 12 Monate

Zum Zeitpunkt 12 Monate wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Die OS Landmark-Analyse ist analog zur OS-Analyse definiert, hat jedoch nicht den Zeitpunkt der Randomisierung als Ausgangspunkt, sondern den entsprechende Landmark-Zeitpunkt (hier 12 Monate).

Patienten, die vor dem Landmark-Zeitpunkt gestorben oder zensiert wurden, sind aus der Analyse ausgeschlossen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt analog der Darstellung für die Primäranalyse (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2).

Diese Analyse wurde durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im späteren Verlauf (ab 12 Monaten) der Überlebenszeit-Analyse zu verdeutlichen.

OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien

Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Sensitivitätsanalyse unterscheidet sich von der Primäranalyse in einem einzigen Punkt: Patienten wurden auch zum Zeitpunkt des Erhalts einer Folgetherapie (TKI, Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) zensiert. Diese Analyse wurde durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Folgetherapien auf das OS zu analysieren.

Restricted Mean Survival Time (RMST)-Analyse

Diese Analyse basiert auf der Berechnung der Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis zum Ende eines definierten Beobachtungszeitraumes. Zum Ende dieses Beobachtungszeitraumes werden die Überlebenszeit-Kurven trunkiert (im vorliegenden Fall wurde die Trunkierungszeit als Minimum der längsten Beobachtungszeiten aus dem Inotuzumab Ozagamicin- und dem Kontrollarm präspezifiziert). Es sind hierdurch keine Grundannahmen zur *Hazard*-Funktion notwendig. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, RMST inklusive SE und 95 %-KI und die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen inklusive SE, 95 %-KI und dazugehörigem p-Wert. Die Analyse wird mit dem Ziel durchgeführt, die Ergebnisse der Primäranalyse (*Cox Proportional Hazard*-Modells) in Anbetracht einer möglichen Verletzung der *Proportional-Hazards*-Annahme auf Ihre Robustheit zu untersuchen und deren Interpretation zu unterstützen.

Komplette Remissionsrate

Dauer der Remission

Die Dauer der kompletten Remission ist definiert als Zeitraum vom Eintreten einer CR oder CRi bis zur Progression der Erkrankung (Progressionkriterien siehe (80)). Die Analyse der Dauer der kompletten Remission erfolgte auf Basis der ITT-Population, wobei Patienten, die keine komplette Remission erreichten, mit einer Dauer von „0“ in die Analyse eingehen. Die Analyse erfolgt anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Analyse wurde durchgeführt, um einen langanhaltenden Effekt der Studienmedikationen bezüglich der Remission aufzeigen zu können.

Zeit bis CR/CRi

Die Zeit bis zur ersten kompletten Remission ist definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRi plus einen Tag (67). Die Analyse erfolgt auf Basis der ITT-Population gesamt und getrennt für Patienten, die vor Studienbeginn refraktär oder rezidiviert waren. Die Berechnung des HR sowie des dazugehörigen 95%-KI erfolgte anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2).

Diese Analyse wurde durchgeführt, um ergänzend zur Dauer der Remission nicht nur einen langanhaltenden Effekt, sondern auch einen schnell eintretenden Effekt aufzeigen zu können. Je schneller eine Remission eintritt und je länger diese andauert, umso besser ist die Prognose für den Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

MRD-Negativitätsrate

MRD-Negativitätsrate ITT-Population

Die Analyse der Daten erfolgte für Patienten der ITT-Population. Ausgewertet wurde die Anzahl bzw. der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität bezogen auf die gesamte ITT-Population. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt analog der Darstellung für die Primäranalyse (siehe Analyse dichotomer Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Analyse wurde durchgeführt, um die Effektivität bezüglich der MRD-Negativität innerhalb der gesamten Studienpopulation zu untersuchen und einen ggf. zugrunde liegenden Selektions Bias auszuschließen.

Direkte HSZT-Rate

Direkte HSZT-Rate zum Datenschnitt 04.01.2017

Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Analyse dichotomer Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Analyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Ergebnisse des Endpunktes zum Ende der Studie im Vergleich zu den Ergebnissen zum Datenschnitt der Primäranalyse (08.03.2016) verschieden sind.

Zeit bis zum Erhalt einer HSZT

Die Zeit bis zum Erhalt einer HSZT ist definiert als Zeitraum von bis zum Datum der HSZT plus einen Tag (67). Die Analyse der Zeit bis zum Erhalt einer HSZT erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Analyse erfolgt anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Analyse wurde durchgeführt, um zeitliche Unterschiede im Erhalt einer HSZT zwischen beiden Behandlungsgruppen zu identifizieren.

EORTC QLQ-C30

Krankheitsspezifischen Symptomatik MID 5

Zeit bis zur Verschlechterung basierend auf der klinischen Relevanzschwelle MID 5. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2).

Die Analyse wurde auf Anraten des G-BA als Sensitivitätsanalyse berechnet (35) und berücksichtigt zudem die von Osboa *et al.* angegebene Spanne der MID von 5 bis 10 (65).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität MID 5

Zeit bis zur Verschlechterung basierend auf der klinischen Relevanzschwelle MID 5. Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse wurde, wie auch die Sensitivitätsanalyse der krankheitsspezifischen Symptomatik, auf Anraten des G-BA als Sensitivitätsanalyse berechnet (35) und berücksichtigt zudem die von Osboa *et al.* angegebene Spanne der MID von 5 bis 10 (65).

EQ-5D VAS

Allgemeiner Gesundheitszustand MID 10 und 12

Zeit bis zur Verschlechterung basierend auf den klinischen Relevanzschwellen MID 10 und 12. Die Analysen wurden anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt (siehe Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Die Analysen wurden auf Anraten des G-BA durchgeführt, um die MID-Spanne zwischen 7 und 12 der EQ-5D VAS für Krebserkrankungen abzubilden (35, 86).

Nebenwirkungen

•*Ergebnisse zum Datenschnitt vom 04.01.2017*

Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Verteilung der Baseline-Charakteristika zum 04.01.2017 durchgeführt (siehe Analyse dichotomer Endpunkte und Ereigniszeit-Analysen in Abschnitt 4.2.5.2). Diese Analyse wurde durchgeführt, um die Daten bezüglich der Nebenwirkungen zum Studienende zu präsentieren und ggf. Unterschiede zum Datenschnitt der Primäranalyse (08.03.2017) aufzuzeigen.

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.

Es wurden Interaktionstests für definierte Subgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise ($p < 0,2$), oder Belege ($p < 0,05$) auf eine Effektmodifikation gibt.

Folgende Subgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung analysiert und dargestellt:

- Alter (< 55/≥ 55 Jahre)
- Geschlecht (weiblich/männlich)

- Region (Nordamerika/Europäische Union/Asien/Andere)
- Dauer der ersten Remission (≥ 12 Monate/< 12 Monate)
- *Salvage*-Therapie (*Salvage* 2/1)
- Ph-Status (Ph^-/Ph^+).

Potenzielle geographische Unterschiede wurden durch die Darstellung der Subgruppe *Region* abgedeckt. Von einer weiterführenden Differenzierung der Studienpopulation auf Länder- oder Zentrumsebene wurde Abstand genommen. Grund hierfür war die geringe Fallzahl von Studienteilnehmern pro Subgruppe, wodurch keine plausible Interpretation der Ergebnisse möglich ist. Um den Vorgaben des G-BAs zu folgen und neben den Subgruppen nach *Alter* und *Geschlecht* auch die *Schwere der Erkrankung* abzubilden, wurden die Subgruppenanalysen *Dauer der ersten Remission* und *Salvage-Therapie* analysiert und dargestellt. Diese waren u. a. auch stratifizierende Variablen zur Randomisierung. Die Erkrankung r/r B-Vorläufer ALL ist auch ohne die genannten Stratifizierungsfaktoren alleine aufgrund ihres akuten Verlaufs als schwerer und in den meisten Fällen terminaler Zustand einzuordnen. Die Schwellenwerte/Kategorien für Subgruppen, die anhand eines stetigen bzw. kategoriellen Merkmals, d. h. *Alter*, *Region* oder *Dauer der ersten Remission*, gebildet wurden, wurden im Studienprotokoll festgelegt.

Das Anwendungsgebiet benennt Ph^- und Ph^+ r/r B-Vorläufer ALL-Patienten (85). Um dieser getrennten Betrachtung im Anwendungsgebiet zu folgen, wurde eine Subgruppenanalyse zum Ph-Status durchgeführt, wodurch ein möglicher Einfluss dieser zytogenetischen Aberration auf die patientenrelevanten Endpunkte analysiert werden konnte.

Die Subgruppenanalysen für den Vergleich von Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Diese Analysen wurden überwiegend im Rahmen dieser Dossiererstellung durchgeführt. Die Subgruppenanalysen wurden immer auf Basis der Subgruppengrößen und der Verteilung der *Baseline*-Charakteristika zu dem jeweiligen Datenschnitt (08.03.2017 oder 04.01.2017) durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen wurden für dichotome Endpunkte anhand eines generalisierten linearen Modells und für TTE-Analysen mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Die Modelle umfassten jeweils die Terme Behandlung, Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Typ-3 Wald*-Test, basierend auf den entsprechenden statistischen Modellen, berechnet. Auf die Berechnung von Interaktionstermen wurde bei dichotomen Endpunkten verzichtet, wenn in einem der Behandlungsarme 0 Ereignisse und im anderen Behandlungsarm nur ein Ereignis beobachtet wurde.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,05$ = Beleg), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend den Angaben in Tabelle 4-7 bewertet. Die Ergebnisdarstellung in den Subgruppen erfolgte analog zu derjenigen auf Ebene der Gesamtstudienpopulation.

Tabelle 4-7: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein]	**Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungs-Armen in Subgruppen signifikant [ja/nein]**	**Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch den Effektmodifikator [ja/nein]**
nein	ja	ja
nein	nein	nein
ja	-	nein

Darüber hinaus wurden bei nicht-gleichgerichteten Effekten der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit anhand der Effektschätzer sowie die medizinische und statistische Plausibilität für die Bewertung der möglichen Effektmodifikation hinzugezogen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis ($p < 0,2$) auf eine Effektmodifikation werden ausschließlich tabellarisch dargestellt (52).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison (MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized 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 ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulas-sungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
INO-VATE ALL (B1931022)	ja	ja	abgeschlossen	geplant[a]: 29 - 36 Monate	Interventionsarm: Inotuzumab Ozogamicin Kontrollarm: Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b]
a: Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens aller randomisierten Patienten bis zu 5 Jahre oder bis zu 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten (was zuerst eintritt). b: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.05.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	Keine

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

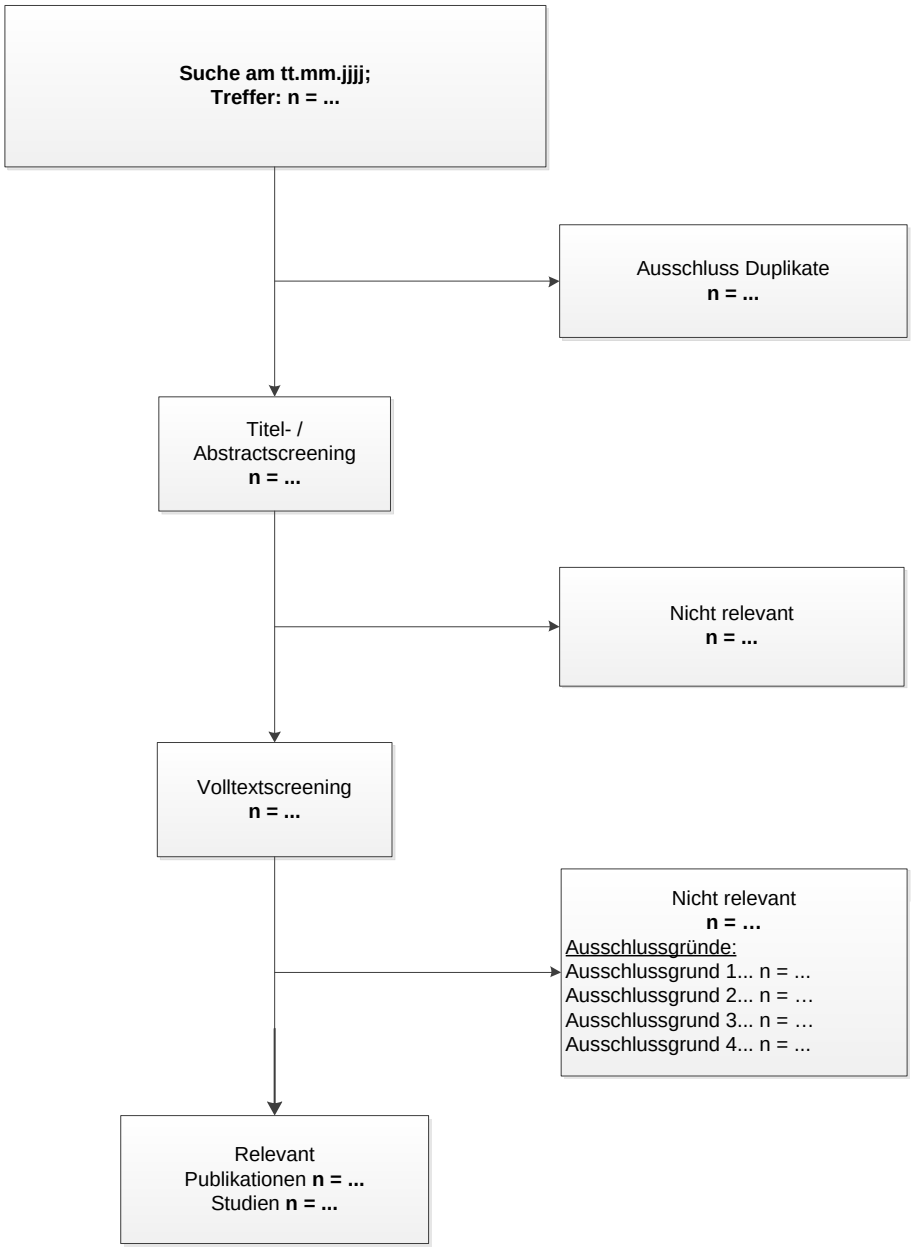
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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.



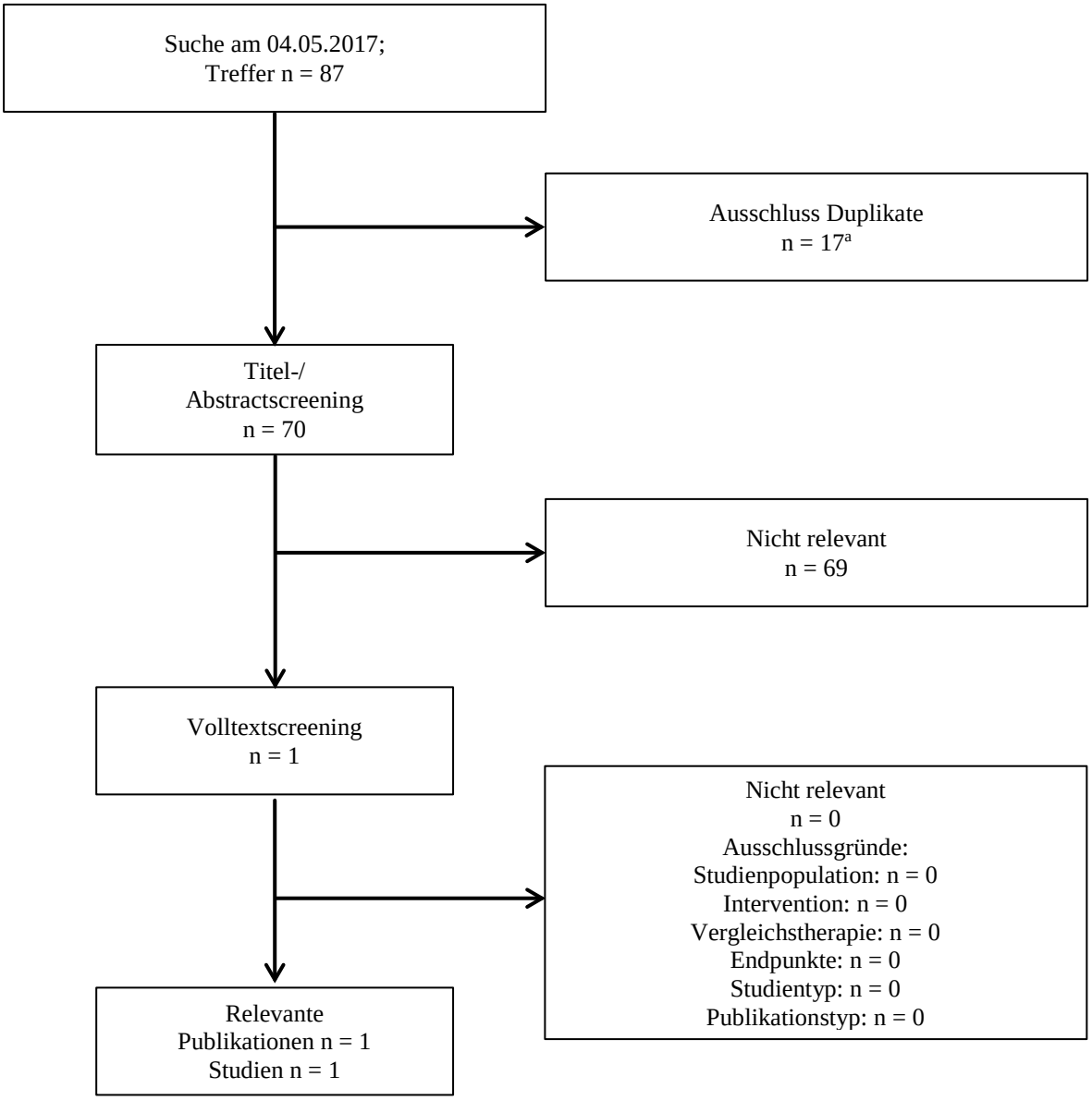


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

a: 14 Duplikate wurden zwischen den Datenbanken automatisch ausgeschlossen und drei Duplikate nach händischem Ausschluss während der Selektion.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.05.2017 statt und erzielte insgesamt 87 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 17) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 70 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde eine Publikation (eine Studie) als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen: „*Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia* (Kantarjian *et al.* 2016)“. Dies ist die Publikation der Zulassungsstudie INO-VATE ALL (54).

Es ergibt sich aus der bibliographischen Literaturrecherche somit keine Studien, die zusätzlich zur Zulassungsstudie in diese Bewertung eingeschlossen werden konnten.

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 4-8) 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 4-10: 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)**
INO-VATE ALL (B1931022)	clinicaltrials.gov (77) clinicaltrials.eu (73) whoictrp (78) ParmNetBund (76)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es ergaben sich aus der Recherche in den aufgeführten Studienregistern keine Studien, die zusätzlich zur Zulassungsstudie in diese Bewertung eingeschlossen werden konnten.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information: 08.05.2017

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 4-11: 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)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)[d]						
INO-VATE ALL (B1931022)	ja	ja	nein	ja (81, 82)	ja (75-78)	ja (54)

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.
d: Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (auf Basis der Zulassungsstudie) nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde nicht bestimmt, da die Bewertung *per definitionem* auf der Zulassungsstudie beruht. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V)

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-12: 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**
INO-VATE ALL (B1931022)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, international, aktiv-kontrolliert, Phase-III Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) akuter lymphatischer Leukämie der B-Vorläuferzellen	ITT218 (Datenschnitt 02.10.2014): Inotuzumab Ozogamicin (n = 109) Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] (n = 109) ITT (Datenschnitte 08.03.2016 und 04.01.2017): Inotuzumab Ozogamicin (n = 164) Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a](n = 162)	*Screening*: 4 Wo. vor Randomisierung Behandlung: Im Interventionsarm bis zu 24 Wo., im Kontrollarm je nach Chemotherapie 1 bis 16 Wo. Nachbeobachtung: Gesamtüberleben bis zu 5 Jahre insgesamt oder 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten (was zuerst eintritt)	Ort: *Amerika* (Argentinien, USA, Brasilien, Kanada) *Asien* (China, Japan, Singapur, Südkorea, Taiwan) *Australien* *Europa* (Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kroatien, Niederlande, Polen, Schweden, Serbien, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn) Studienhorizont: geplant	primäre Endpunkte: • OS • CR/CRi-Rate[b] patientenrelevante sekundäre Endpunkte: • MRD-Negativitätsrate • Direkte HSZT-Rate • Krankheitsspezifische Symptome gemessen anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 • Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des krankheits-spezifischen EORTC QLQ-C30

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**
					29 - 39 Mo. Studienende: 04.01.2017 Datenschnitt CR/CRi: 02.10.2014 1. Datenschnitt OS: 08.03.2016 2. Datenschnitt OS: 04.01.2017	• Nebenwirkungen unterteilt nach SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE die zum Therapieabbruch geführt haben und UE von besonderem Interesse

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Der kombinierte Endpunkt CR/CRi-Rate stellte in der Studie einen der beiden primären Endpunkte dar. Zudem wurde die komplette Remissionsrate mittels der einzelnen Endpunkte CR-Rate und CRi-Rate operationalisiert.

Ara-C: Cytarabin; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CR/CRi: Kombinierter Endpunkt aus CR und CRi; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; HIDAC (Hochdosis Cytarabin); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; MRD: minimale Resterkrankung; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl der Patienten; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Wo.: Wochen

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

Studie	**Intervention**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
INO-VATE ALL (B1931022)	Inotuzumab Ozogamicin Verabreichung (i. v.) von max. 6 Therapiezyklen, 21 - 28 Tage/Zyklus, insgesamt 1,8 mg/m² KOF pro Therapiezyklus (0,8 mg/m² KOF an Tag 1, gefolgt von jeweils 0,5 mg/m² KOF an Tag 8 und 15); Bei Patienten in CR oder CRi erfolgte eine Dosisreduktion auf eine Gesamtdosis von 1,5 mg/m² KOF (i. v.). 0,5 mg/m² KOF (i. v.) an Tag 1, Tag 8,und Tag 15 für alle weiteren Zyklen	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes a. FLAG Verabreichung (i. v.) von max. 4 Therapiezyklen, 28 Tage/Zyklus, gleichzeitige Verabreichung von 2 g/m² KOF Ara-C und 30 mg/m² KOF Fludarabin an Tag 1 des Zyklus über insgesamt 5 Tage, Verabreichung von 5 µg/kg/Tag G-CSF oder nach Therapiestandard des Studienzentrums b. MXN/Ara-C Verabreichung (i. v.) von max. 4 Therapiezyklen, 15 - 20 Tage/Zyklus, gleichzeitige Verabreichung von 200 mg/m² KOF Ara-C und 7 - 12 mg/m² KOF MXN an Tag 1 des Zyklus, die Verabreichung von Ara-C erfolgte mittels kontinuierlicher Infusion über insgesamt 7 Tage, die Verabreichung von MXN erfolgte in 20 Minuten an Tag 1 - 3 des jeweiligen Zyklus c. HIDAC Verabreichung (i. v.) von max. 12 Dosen, 1,5 - 3 g/m² KOF über 1 bis 3 h alle 12 h bis zu 12 Dosen von Tag 1 bis zu Tag 6 des Zyklus,	Begleitende Behandlungen waren nur supportiv und Empfehlungen. Optionale Prämedikation • Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Hydrokortison, Methylprednisolon) • und/oder Paracetamol • Diphenhydramin oder andere Antihistaminika nach Therapiestandard des Studienzentrums. ZNS-Prophylaxe Eine entsprechende Prophylaxe durch intrathekal applizierte Chemotherapien wie z. B. Methotrexat, wird empfohlen.

Studie	Intervention	Kontrolle	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		zweiter Behandlungs-zyklus nach hämato-logischer Regeneration erlaubt	
Quelle: (81, 82) Ara-C: Cytarabin; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; GCS-F: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; max.: maximal; mg; Milligramm; µg: Mikrogramm; MXN: Mitoxantron; ZNS: Zentrales Nervensystem			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Population - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 08.03.2016)

Patientencharakteristika	**Inotuzumab Ozogamicin** **N = 164**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 162**
Demographische Patientencharakteristika		
Geschlecht: n (%)		
Männlich	91 (55,5)	102 (63,0)
Weiblich	73 (44,5)	60 (37,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	45,9 (17,07)	46,0 (16,60)
Median (Min - Max)	46,5 (18 - 78)	47,5 (18 - 79)
Altersgruppe: n (%)		
< 55 Jahre	104 (63,4)	103 (63,6)
≥ 55 Jahre	60 (36,6)	59 (36,4)
Region: n (%)		
Nordamerika	75 (45,7)	79 (48,8)
Europa	61 (37,2)	66 (40,7)
Asien	26 (15,9)	17 (10,5)
Andere	2 (1,2)	0 (0,0)
Ethnie: n (%)		
Kaukasisch	112 (68,3)	120 (74,1)
Afroamerikanisch	4 (2,4)	3 (1,9)
Asiatisch	31 (18,9)	24 (14,8)
Andere	17 (10,4)	15 (9,3)

Patientencharakteristika	**Inotuzumab Ozogamicin** **N = 164**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 162**
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Ansprechen auf die letzte vorausgegangene Induktionschemotherapie: n (%)		
Komplette Remission	121 (73,8)	111 (68,5)
Partielles Ansprechen	11 (6,7)	10 (6,2)
Stabile Erkrankung	1 (0,6)	4 (2,5)
Resistente Erkrankung	28 (17,1)	30 (18,5)
Progressive Erkrankung	3 (1,8)	6 (3,7)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,6)
Erhalt einer HSZT vor Randomisierung: n (%)		
ja	29 (17,7)	31 (19,1)
nein	135 (82,3)	131 (80,9)
Karyotypisierung/Zytogenetik: n (%)		
Normal	46 (28,0)	42 (25,9)
Ph^+	22 (13,4)	28 (17,3)
t(4;11)	6 (3,7)	7 (4,3)
andere	29 (17,7)	29 (17,9)
unbekannt oder fehlende Daten	20 (12,2)	22 (13,6)
***Salvage*-Status[b] n (%)**		
Salvage 1	111 (67,7)	104 (64,2)
Salvage 2	51 (31,1)	57 (35,2)
andere[c]	2 (1,2)	1 (0,6)
Dauer der ersten Remission: n (%)		
< 12 Monate	98 (59,8)	108 (66,7)
≥ 12 Monate	66 (40,2)	54 (33,3)
Anzahl Vorausgegangene Induktionstherapien: n (%)		
ja	164 (100,0)	162 (100,0)
1	112 (68,3)	104 (64,2)
2	50 (30,5)	57 (35,2)
3	2 (1,2)	1 (0,6)
ECOG Status: n (%)		
0	62 (37,8)	61 (37,7)
1	81 (49,4)	80 (49,4)
2	21 (12,8)	20 (12,3)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)

Patientencharakteristika	**Inotuzumab Ozogamicin** **N = 164**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 162**
CD22-Expression[d]: n (%)		
≥ 90	107 (65,2)	93 (57,4)
< 90	35 (21,3)	36 (22,2)
fehlend	22 (13,4)	33 (20,4)
Leukozytenzahl (10^3/mm^3) Median (Min - Max)	4,1 (0,0 - 47,4)	4,0 (0,1 - 68,8)
Periphäre Blastenanzahl[e] (/µl)		
n (%)	92 (56,1)	85 (52,5)
Mittelwert (SD)	2115,9 (4926,77)	2153,3 (5875,84)
fehlende Daten	1 (0,6)	3 (1,9)
Keine zirkulierenden peripheren Blasten[e] n (%)	71 (43,3)	74 (45,7)
Blastenanteil im Knochenmark zur *Baseline:* n (%)		
< 50 %	53 (32,3)	48 (29,6)
≥ 50 %	109 (66,5)	113 (69,8)
fehlende Daten	2 (1,2)	1 (0,6)
Mittlere Behandlungsdauer (*Safety*-Population)[f,g]		
Wochen: Median (Min - Max)	8,9 (0,1 - 26,4)	0,9 (0,4 - 15,6)
Zyklen: Median (Min - Max)	3 (1,0 - 6,0)	1,0 (1,0 - 4,0)

Quelle: (82)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG, MXN/Ara-C oder HIDAC.
b:Basierend auf Angaben des CRF.
c: Beinhaltet *Salvage* 3 und mehr oder fehlende Angaben.
d: In einem zentralen Referenzlabor ausgewertet.
e: Basierend auf Angaben aus lokalen Laboren.
f: Die *Safety*-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. N (Inotuzumab Ozogamicin): 164; N (Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes): 143.
g: Die Dauer der Behandlung ist definiert als Differenz Tag des Behandlungsendes - Tag des Behandlungsbeginns mit Studienmedikation.

Ara-C: Cytarabin; CD22: *Cluster of Differentiation* 22; CRF: *Case Report Form*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; mm^3: Kubikmillimeter; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; Ph^+: Philadelphia-Chromosom positiv; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der ITT-Population - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 04.01.2017)

Patientencharakteristika	**Inotuzumab Ozogamicin** **N = 164**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 162**
Demographische Patientencharakteristika		
Geschlecht: n (%)		
Männlich	91 (55,5)	102 (63,0)
Weiblich	73 (44,5)	60 (37,0)

Patientencharakteristika	**Inotuzumab Ozogamicin** **N = 164**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 162**
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	45,9 (17,07)	46,0 (16,60)
Median (Min - Max)	46,5 (18 - 78)	47,5 (18 - 78)
Altersgruppe: n (%)		
< 55 Jahre	104 (63,4)	103 (63,6)
≥ 55 Jahre	60 (36,6)	59 (36,4)
Region: n (%)		
Nordamerika	75 (45,7)	79 (48,8)
Europa	61 (37,2)	66 (40,7)
Asien	26 (15,9)	17 (10,5)
Andere	2 (1,2)	0 (0,0)
Ethnie: n (%)		
Kaukasisch	112 (68,3)	120 (74,1)
Afroamerikanisch	4 (2,4)	3 (1,9)
Asiatisch	31 (18,9)	24 (14,8)
Andere	17 (10,4)	15 (9,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Ansprechen auf die letzte vorausgegangene Induktionschemotherapie: n (%)		
Komplette Remission	121 (73,8)	112 (69,1)
Partielles Ansprechen	11 (6,7)	10 (6,2)
Stabile Erkrankung	1 (0,6)	4 (2,5)
Resistente Erkrankung	28 (17,1)	30 (18,5)
Progressive Erkrankung	3 (1,8)	5 (3,1)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,6)
Erhalt einer HSZT vor Randomisierung: n (%)		
ja	29 (17,7)	32 (19,8)
nein	135 (82,3)	130 (80,2)
Karyotypisierung/Zytogenetik: n (%)		
Normal	46 (28,0)	42 (25,9)
Ph^+	22 (13,4)	27 (16,7)
t(4;11)	6 (3,7)	8 (4,9)
andere	29 (17,7)	29 (17,9)
unbekannt oder fehlende Daten	20 (12,2)	22 (13,6)
***Salvage*-Status[b]: n (%)**		
Salvage 1	111 (67,7)	102 (63,0)
Salvage 2	51 (31,1)	59 (36,4)
andere[c]	2 (1,2)	1 (0,6)

Patientencharakteristika	Inotuzumab Ozogamicin N = 164	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] N = 162
Dauer der ersten Remission[b]: n (%)		
< 12 Monate	96 (58,5)	106 (65,4)
≥ 12 Monate	68 (41,5)	56 (34,6)
Anzahl Vorausgegangene Induktionstherapien: n (%)		
ja	164 (100,0)	162 (100,0)
1	112 (68,3)	102 (63,0)
2	50 (30,5)	59 (36,4)
3	2 (1,2)	1 (0,6)
ECOG Status: n (%)		
0	62 (37,8)	61 (37,7)
1	81 (49,4)	80 (49,4)
2	21 (12,8)	20 (12,3)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
CD22-Expression[d]: n (%)		
≥ 90	107 (65,2)	93 (57,4)
< 90	35 (21,3)	36 (22,2)
fehlend	22 (13,4)	33 (20,4)
Leukozytenzahl (10^3/mm^3) Median (Min - Max)	4,1 (0,0 - 47,4)	4,0 (0,1 - 68,8)
Periphäre Blastenanzahl[e] (/µl)		
n (%)	92 (56,1)	85 (52,5)
Mittelwert (SD)	2115,9 (4926,77)	2153,3 (5875,84)
fehlende Daten	1 (0,6)	3 (1,9)
Keine zirkulierenden peripheren Blasten[e] n (%)	71 (43,3)	74 (45,7)
Blastenanteil im Knochenmark zur *Baseline:* n (%)		
< 50 %	53 (32,3)	48 (29,6)
≥ 50 %	109 (66,5)	113 (69,8)
fehlende Daten	2 (1,2)	1 (0,6)

Quelle: (68, 83)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden 3 Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG, MXN/Ara-C oder HIDAC.
b:Basierend auf Angaben des CRF.
c: Beinhaltet *Salvage* 3 und mehr oder fehlende Angaben.
d: In einem zentralen Referenzlabor ausgewertet.
e: Basierend auf Angaben aus lokalen Laboren.

Ara-C: Cytarabin; CD22: *Cluster of Differentiation* 22; CRF: *Case Report Form*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; Max: Maximum; Min: Minimum; mm^3: Kubikmillimeter; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; Ph^+: Philadelphia-Chromosom positiv; SD: Standardabweichung

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.

Die INO-VATE ALL-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale und kontrollierte Phase-III Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei erwachsenen Patienten (älter 18 Jahre) mit r/r B-Vorläufer ALL untersucht wurde. Die Studie ist abgeschlossen (Studienende: 04.01.2017).

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten dem Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) oder dem Kontrollarm (Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes) in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt. Dabei erfolgte die Randomisierung anhand eines IVRS unter Berücksichtigung folgender patientenindividueller Stratifizierungsfaktoren: der Dauer der ersten Remission (weniger als 12 Monate oder mindestens 12 Monate), des *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und des Alters zum Zeitpunkt der Randomisierung (unter 55 Jahre oder mindestens 55 Jahre alt).

Bereits vor Randomisierung wurde nach Ermessen der Prüfärzte entschieden, welche Chemotherapie unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitsgeschichte des einzelnen Patienten bei der Zuordnung in den Kontrollarm verabreicht werden würde. Diese Zuordnung konnte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Folgende Therapie-Regime standen zur Auswahl (Tabelle 4-13):

- FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF nach Bedarf),
- MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin)
- oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).

Die Patienten des Interventionsarms erhielten bis zu sechs Zyklen Inotuzumab Ozogamicin (Dauer des Zyklus 21 bis 28 Tage) mit einer Gesamtdosis von 1,8 mg/m^2 KOF pro Zyklus. Dabei wurden i. v. 0,8 mg/m^2 KOF am ersten Tag und je 0,5 mg/m^2 KOF Inotuzumab Ozogamicin an den Tagen 8 und 15 pro Zyklus über eine Infusionsdauer von 60 Minuten verabreicht. Wurde von Patienten eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht, so erfolgte eine Dosisreduktion auf eine Gesamtdosis von 1,5 mg/m^2 KOF pro Zyklus (0,5 mg/m^2 KOF an Tag 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus).

Die Patienten im Kontrollarm erhielten eines der drei erwähnten Chemotherapie-Regime:

1. *FLAG Regime*

   Patienten, welche der *FLAG* Chemotherapie zugeordnet wurden, erhielten die Kombinationschemotherapie bis zu maximal vier Zyklen (Dauer eines Zyklus: 28 Tage). Dabei wurde in den ersten fünf Tagen jedes Behandlungszyklus sowohl 30 mg/m^2 KOF pro Tag Fludarabin i. v. mit einer Infusionsdauer von vier Stunden, als auch 2 g/m^2 KOF pro Tag Cytarabin i. v. mit einer Infusionsdauer von 30 Minuten verabreicht. Zudem konnten pro Tag 5 µg/kg G-CSF verabreicht werden, oder die Dosierung entsprechend des Standards des Therapiezentrums angepasst werden.

2. *MXN/Ara-C Regime*

   Das MXN/Ara-C Chemotherapie Regime umfasste eine Behandlung mit bis zu vier Therapiezyklen (Dauer eines Zyklus: 28 Tage). Den Patienten wurde dabei ab dem ersten Tag des Therapiezyklus 200 mg/m^2 KOF Cytarabin mittels einer kontinuierlichen i. v. Infusion über 7 Tage verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patienten in den ersten drei Tagen des Therapiezyklus 12 mg/m^2 KOF Mitoxantron i. v. über einen Zeitraum von 20 Minuten.

3. *HIDAC Regime*

   Bei der HIDAC-Monotherapie erhielten die Patienten bis zu maximal 12 Dosen von 1,5 bis 3 g/m^2 KOF Cytarabin i. v. alle 12 Stunden mit einer Infusionsdauer von ein bis drei Stunden (maximale Dauer eines Zyklus: 6 Tage). Die Verabreichung eines weiteren Behandlungszyklus war erlaubt, wenn nach Erhalt des ersten Therapiezyklus eine hämatologische Regeneration erreicht wurde.

Patienten im Interventionsarm wurden durchschnittlich drei Zyklen lang behandelt, Patienten im Kontrollarm erhielten dagegen durchschnittlich nur einen Zyklus Studienmedikation. Diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen haben verschiedene Ursachen. Die Mehrzahl der Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm, die auf die Therapie ansprachen (N = 120), erreichte schon nach zwei Zyklen eine Remission, wurde deshalb nicht weiter mit der Intervention behandelt und wurde im besten Fall einer konsolidierenden HSZT zugeführt. Im Kontrollarm hingegen beendete ein hoher Anteil der Patienten frühzeitig die Studie aufgrund eines Nichtansprechens auf die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (62/143 = 43,4 %).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurde im Rahmen der INO-VATE ALL-Studie anhand des OS, des Erreichens einer CR/CRi, des Erreichens einer MRD-Negativität, der direkten HSZT-Rate, der krankheitsspezifischen Symptomatik und des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Nebenwirkungen erhoben und analysiert. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben beträgt fünf Jahre oder mindestens zwei Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten.

Die im vorliegenden Modul 4A dargestellten Studienergebnisse basieren auf dem Datenschnitt zum 08.03.2016. Als Sensitivitätsanalysen werden auch Ergebnisse basierend auf dem Datenschnitt zum 04.01.2017 gezeigt. Der Studienbericht zu diesem Datenschnitt (*Supplemental CSR Data Cut Off* 04.01.2017) ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht final vorliegend (83).

Die Effektivitätsparameter werden anhand der ITT-Population dargestellt. Die ITT-Population umfasst dabei alle Patienten, die randomisiert wurden (Inotuzumab Ozogamicin N = 164; Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: N = 162). Patienten, die keine Behandlung mit einer der Studienmedikationen erhielten, werden in dieser Population entsprechend der ursprünglichen Allokation berücksichtigt.

Die Sicherheitsparameter (Nebenwirkungen) werden anhand der *Safety*-Population dargestellt, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Inotuzumab Ozogamicin N = 164; Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: N = 143).

Die Auswertungen der *PRO*-Fragebögen basieren auf der *PRO-Evaluable*-Population, die alle Patienten der ITT-Population umfasst, von denen ein Fragebogen zur *Baseline* (Ausgangswert) und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder krankheitsspezifischen Symptome vorliegt (EORTC QLQ-C30: Inotuzumab Ozogamicin N = 151, Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: N = 116; EQ-5D VAS: Inotuzumab Ozogamicin N = 149, Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes N = 113). Für die Primäranalyse *Zeit bis zur Verschlechterung* ist das Vorliegen von mindestens zwei Fragebögen notwendig. Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, denen eine Studienmedikation zugewiesen wurde und die für die benötigte Anzahl an PRO-Fragebögen vorliegt.

Patienten, die randomisiert, aber nicht mit Studienmedikation behandelt wurden

Es wurden 19 Patienten in den Kontrollarm randomisiert, die aber während der Studiendauer keine Dosis der für sie vor der Randomisierung bereits zugeteilten Studienmedikation erhalten haben. Im Interventionsarm hingegen wurde jeder randomisierte Patient mit mindestens einer Dosis Studienmedikation behandelt. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der 19 Patienten des Kontrollarms, die keine Studienmedikation erhalten haben, sind in Tabelle 4-16 aufgeführt. Die Verteilung der Parameter unterscheidet sich bei den 19 Patienten nicht deutlich von der Verteilung der Charakteristika in der ITT-Population des Kontrollarms. Ausnahmen bilden das Geschlecht, die Zytogenetik, der *Salvage*-Status und der Status zur CD22-Expression. Im Verhältnis umfassen die 19 Patienten im Vergleich zur ITT-Population mehr Frauen, mehr Ph^+ Patienten, mehr Patienten in *Salvage* 2 und mehr Patienten mit fehlenden Angaben zur CD22-Expression. Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der mITT-Population, die im Studienbericht gezeigt werden, haben keine maßgeblichen Unterschiede zur ITT-Auswertung gezeigt (81, 82).

Darüber hinaus haben Patienten im Kontrollarm im Durchschnitt nur einen Zyklus Studienmedikation erhalten (Tabelle 4-14). Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Nichtbehandlung der 19 Patienten des Kontrollarms insgesamt keinen maßgeblichen Einfluss bzw. verzerrenden Charakter in Hinblick auf die Studienergebnisse hatte.

Tabelle 4-16: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der Patienten im Kontrollarm, die keine Dosis Studienmedikation erhielten und der ITT-Population (Datenschnitt: 08.03.2016)

Patientencharakteristika	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 19**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] ITT-Population** **N = 162**
Demographische Patientencharakteristika		
Geschlecht: n (%)		
Männlich	10 (52,6)	102 (63,0)
Weiblich	9 (47,4)	60 (37,0)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	48,6 (18,8)	46,0 (16,60)
Median (Min - Max)	49,0 (18 - 76)	47,5 (18 - 79)
Altersgruppe: n (%)		
< 55 Jahre	12 (63,2)	103 (63,6)
≥ 55 Jahre	7 (36,8)	59 (36,4)
Ethnie: n (%)		
Kaukasisch	15 (78,9)	120 (74,1)
Afroamerikanisch	0 (0)	3 (1,9)
Asiatisch	4(21,1)	24 (14,8)
Andere	0 (0)	15 (9,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Ansprechen auf die letzte vorausgegangene Induktionschemotherapie: n (%)		
Komplette Remission	12 (63,2)	111 (68,5)
Partielles Ansprechen	1 (5,3)	10 (6,2)
Stabile Erkrankung	0 (0)	4 (2,5)
Resistente Erkrankung	4 (21,1)	30 (18,5)
Progressive Erkrankung	2 (10,5)	6 (3,7)
Unbekannt	0 (0)	1 (0,6)
Karyotypisierung/Zytogenetik: n (%)		
Normal	5 (26,3)	42 (25,9)
Ph^+	5 (26,3)	28 (17,3)
t(4;11)	1 (5,3)	7 (4,3)
andere	5 (26,3)	29 (17,9)

Patientencharakteristika	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **N = 19**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] ITT-Population** **N = 162**
Salvage-Status[b]: n (%)		
Salvage 1	9 (47,4)	104 (64,2)
Salvage 2	10 (52,6)	57 (35,2)
Dauer der ersten Remission[b]: n (%)		
< 12 Monate	13 (68,4)	108 (66,7)
≥ 12 Monate	6 (31,6)	54 (33,3)
Anzahl Vorausgegangene Induktionstherapien: n (%)		
ja	19 (100,0)	162 (100,0)
1	9 (47,4)	104 (64,2)
2	10 (52,6)	57 (35,2)
ECOG Status: n (%)		
0	6 (31,6)	61 (37,7)
1	10 (52,6)	80 (49,4)
2	3 (15,8)	20 (12,3)
CD22-Expression[c]: n (%)		
≥ 90	8 (42,1)	93 (57,4)
< 90	4 (21,1)	36 (22,2)
fehlend	7 (36,8)	33 (20,4)
Leukozytenzahl ($10^3/mm^3$)		
Median (Min - Max)	2,7 (0,1 - 45,0)	4,0 (0,1 - 68,8)
Periphäre Blastenanzahl[d] (/µl)		
n (%)	18 (52,5)	85 (52,5)
Mittelwert (SD)	3066,7 (8244,67)	2153,3 (5875,84)
fehlende Daten n (%)	1 (5,3)	3 (1,9)
Blastenanteil im Knochenmark zur *Baseline:* n (%)		
< 50 %	5 (26,3)	48 (29,6)
≥ 50 %	14 (73,7)	113 (69,8)

Quelle: (82)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Basierend auf Angaben des CRF.
c: In einem zentralen Referenzlabor ausgewertet.
d: Basierend auf Angaben aus lokalen Laboren

Ara-C: Cytarabin; CD22: *Cluster of Differentiation* 22; CRF: *Case Report Form*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; Max: Maximum; Min: Minimum; mm^3: Kubikmillimeter; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; Ph^+: Philadelphia-Chromosom positiv; SD: Standardabweichung

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde neben Studienzentren in Nordamerika, Asien und Australien ebenfalls in Europa und, im Speziellen, auch in Deutschland durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse zum Merkmal Region ergab in der Mehrheit der patientenrelevanten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Regionen Nordamerika, Asien, und Europa (66, 71, 74). Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen in einem Maße vor, dass diese sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken könnten (84).

Die Analyse der Patientencharakteristika der Studie INO-VATE ALL lässt darauf schließen, dass das Patientenkollektiv der Studie nicht vom deutschen Versorgungsalltag abweicht. Die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten entspricht internationalen wie auch nationalen Zahlen zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Inzidenz der Erkrankung (Verhältnis Männer : Frauen ca. 1,4 : 1) (18, 39). Da in der Studie nur adulte Patienten (älter 18 Jahre) eingeschlossen wurden, kann ein Vergleich zur Altersstruktur im Versorgungsalltag nur bedingt durchgeführt werden (bimodale Verteilung der Inzidenz von ALL, besonders im Kindesalter und bei älteren Patienten über 60 Jahre siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Generell wurden in der Studie sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm hauptsächlich Patienten unter 55 Jahren behandelt (63,4 % und 63,6 %), das mittlere Alter lag in beiden Studienarmen bei ungefähr 46 Jahren. Dies stimmt annährend mit dem vom RKI berichteten Erkrankungsalter der erwachsenen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) überein, welches bei 50 bis 55 Jahren liegt (88).

Die Erhebung der patientenrelevanten Endpunkte beruht auf international wie auch national anerkannten Parametern. Diese sind entsprechend in den europäischen und deutschen Leitlinien zur Behandlung der ALL definiert (Abschnitt 4.2.5.2) (18, 22, 39, 48) und werden auch basierend auf diesen Definitionen im deutschen Versorgungsalltag u. a. zur Verlaufskontrolle der Erkrankung eingesetzt (18).

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse der INO-VATE ALL-Studie unter Berücksichtigung der Unsicherheit, welche die Übertragbarkeit klinischer Daten in sich birgt, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
INO-VATE ALL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuordnung der Patienten der INO-VATE ALL-Studie erfolgte randomisiert mit einem Zuteilungsverhältnis von 1 : 1, wobei Stratifizierungsfaktoren für wesentliche Patientencharakteristika (Dauer der ersten Remission, *Salvage*-Status, Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung) berücksichtigt wurden. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein IVRS. Den Patienten wurde bereits vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Krankheitshistorie eine der drei möglichen Chemotherapien im Kontrollarm zugeteilt, die sie bei Zuordnung zur Kontrollgruppe erhalten würden. Diese Zuordnung konnte nach Randomisierung nicht geändert werden.

Die INO-VATE ALL-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patienten noch Behandler bezüglich der Behandlung verblindet waren. Um eine objektive Beurteilung der Ereignisse in der Studie sicherzustellen, wurde ein unabhängiges Expertengremium zur Bewertung der kompletten Remission (*Endpoint Adjudication Committee*, EAC) (nur für die ITT218) sowie ein Gremium zur Bewertung hepatischer unerwünschter Ereignisse (HEAB) beauftragt (für alle randomisierten Patienten). Diese Experten waren sowohl bezüglich der Gruppenzugehörigkeit als auch gegenüber des *Investigator Assessments* verblindet. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Behandlern wie auch Patienten wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Die durch die Studie generierten und im Studienbericht sowie in der Studienpublikation dargestellten Ergebnisse (54, 81, 82) sind konform mit den Auswertungen gemäß des Analyseplans (80). Folglich ist es auszuschließen, dass eine ergebnisgesteuerte Auswertung vorliegt.

Es wurden zwei präspezifizierte Interimsanalysen zum OS als *Futility*-Analysen durchgeführt. Diese wurden verdeckt von einem Pfizer-unabhängigen Statistiker und dem *External Data Monitoring Committee* ausgewertet. Die Studie wurde nach beiden Interimsanalysen fortgesetzt und nicht abgebrochen. Es ist demnach nicht davon auszugehen, dass das Verzerrungspotenzial hiervon beeinflusst wird. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten.

Vor dem Hintergrund der hier aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

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 4-18: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie
INO-VATE ALL (B1931022)	Mortalität	OS	ja
	Morbidität	Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR, Cri)	ja
		MRD-Negativitätsrate	ja
		Direkte HSZT-Rate	ja
		Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	ja
		EQ-5D VAS	ja
	Gesundheitbezogene Lebensqualität	Lebensqualitätsskala EORTC QLQ-C30	ja
	Nebenwirkungen	SUE	ja
		UE CTCAE Grad ≥ 3	ja
		UE, die zum Therapieabbruch führen	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie

		UE von besonderem Interesse
		• Potenzielle VOD/SOS-Fälle
		• Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
		• Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
		• Potenzielle Hy's Law Fälle
		• Hospitalisierungen
		• UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC
		  o Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
		  o Infektionen und parasitäre Erkrankungen
		  o Untersuchungen
		  o Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
		  o Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
		  o Leber- und Gallenerkrankungen
		  o Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
		  o Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
		  o Erkrankungen des Nervensystems
		  o Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen
		  o Gefäßerkrankungen
		  o Herzerkrankungen
		  o Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
		  o Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
		  o Psychiatrische Erkrankungen
		  o Erkrankungen der Nieren und Harnwege
		  o Augenerkrankungen
		  o Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)
		• UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3
		  o Krankheitsprogression
		  o Pyrexie
		  o Müdigkeit/Fatigue
		  o Multiorganversagen
			ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkt	Untersucht in der Studie
		o Schmerzen o Asthenie o Entzündungen der Schleimhäute o Katheter-assoziierte Infektionen o Brustschmerzen o Extravasation o Gangstörung o Hernien o Ödeme o periphere Ödeme o Xerose	
HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; MRD: minimale Resterkrankung; OS: Gesamt-überleben; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)			

4.3.1.3.1 Endpunkte - 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des OS

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Definition: Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Datenanalyse: *Primäranalyse* Die finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte nach Erreichen von 248 Todesfällen. Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Versterben (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95%-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests bestimmt. Das mediane OS und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wurden mittels der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. *Sensitivitätsanalysen* • OS zum Datenschnitt 04.01.2017 Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Verteilung der *Baseline*-Charakteristika zum 04.01.2017 durchgeführt. • Landmarkanalyse zum Zeitpunkt 12 Monate Zum Zeitpunkt 12 Monate, wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Die OS Landmark-Analyse ist analog zur OS-Analyse definiert, hat jedoch nicht den Zeitpunkt der Randomisierung als Ausgangspunkt, sondern den entsprechenden Landmark-Zeitpunkt (hier 12 Monate). Patienten, die vor dem Landmark-Zeitpunkt gestorben oder zensiert wurden, sind aus der Analyse ausgeschlossen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt analog der Darstellung für die Primäranalyse. • OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. Diese Sensitivitätsanalyse unterscheidet sich von der Primäranalyse in einem einzigen Punkt: Patienten wurden auch zum Zeitpunkt des Erhalts einer Folgetherapie (TKI, Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) zensiert. • *Restricted Mean Survival Time* (RMST)-Analyse Diese Analyse basiert auf der Berechnung der Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis zum Ende eines definierten Beobachtungszeitraumes. Zum Ende dieses Beobachtungszeitraumes werden die Überlebenszeit-Kurven trunkiert (im vorliegenden Fall wurde die Trunkierungszeit als Minimum der längsten Beobachtungszeiten aus dem Inotuzumab Ozagamicin- und dem Kontrollarm präspezifiziert). Es sind hierdurch keine Grundannahmen zur Hazard-Funktion notwendig. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, RMST inklusive SE und 95 %-KI und die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen inklusive SE, 95 %-KI und dazugehörigem p-Wert.

Studie	Operationalisierung
	Zensierung: *Primäranalyse, Landmarkanalyse und RMST-Analyse* Patienten mit unklarem Todesdatum wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.
Quelle: (67, 68, 81, 82) HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INO-VATE ALL						
OS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
OS: Gesamtüberleben						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Trotz des Fehlens der Verblindung von Patienten und Behandlern ist somit davon auszugehen, dass das offene Studiendesign das Verzerrungspotenzial des Endpunktes nicht beeinflusst.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung des Endpunktes OS erfolgte auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Analytik sowie die Ergebnisse zu dem Endpunkt OS der Studie INO-VATE ALL sind in den Studienunterlagen transparent beschrieben und auch bereits publiziert. Eine ergebnisgesteuerte Auswertung der Daten sowie eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist daher auszuschließen.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen im Studienbericht, im statistischen Analyseplan und im Studienprotokoll war transparent. Allerdings konnten sowohl die Patienten aus dem Kontrollarm als auch die des Interventionsarms nach der Behandlung mit der Studienmedikation während des Nachbeobachtungszeitraums eine Folgetherapie erhalten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
OS					
ITT-Population[d]	122/164 (74,4)	7,7 [6,0; 9,2]	130/162 (80,2)	6,7 [4,9; 8,3]	0,770 [0,599; 0,990]; p = 0,0407

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

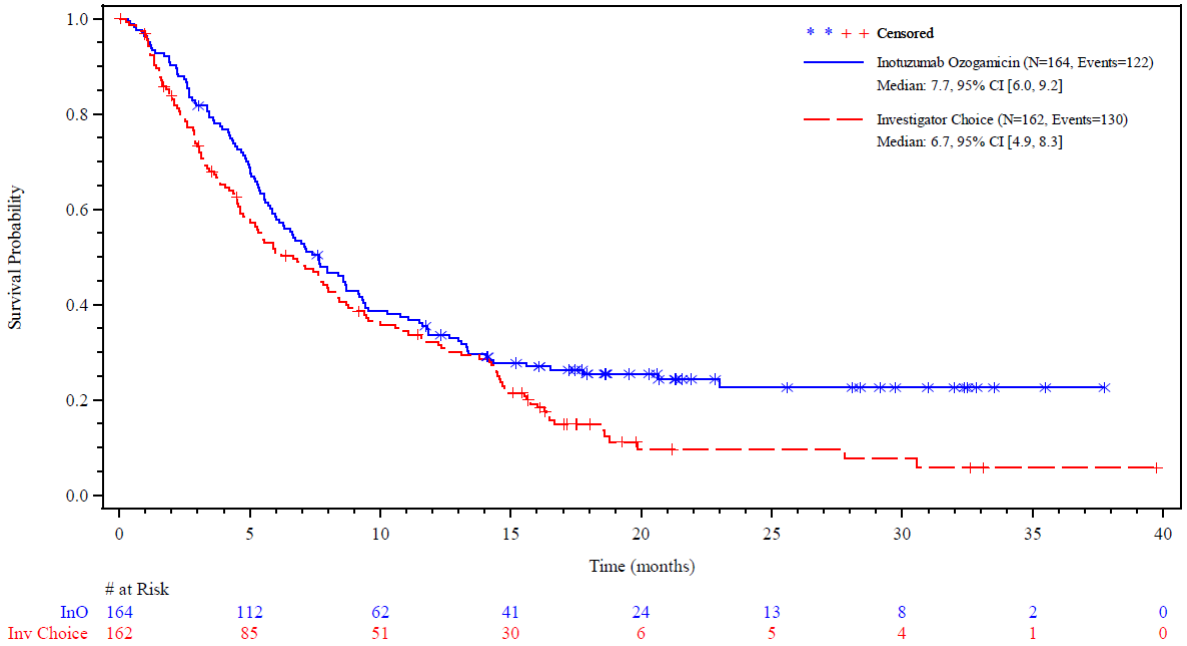


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle (74)

Tabelle 4-22: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - zum Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
OS					
ITT-Population[d]	131/164 (79,9)	7,7 [6,0; 9,2]	136/162 (84,0)	6,2 [4,7; 8,3]	0,751 [0,588; 0,959]; p = 0,0210

Quelle: (68)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

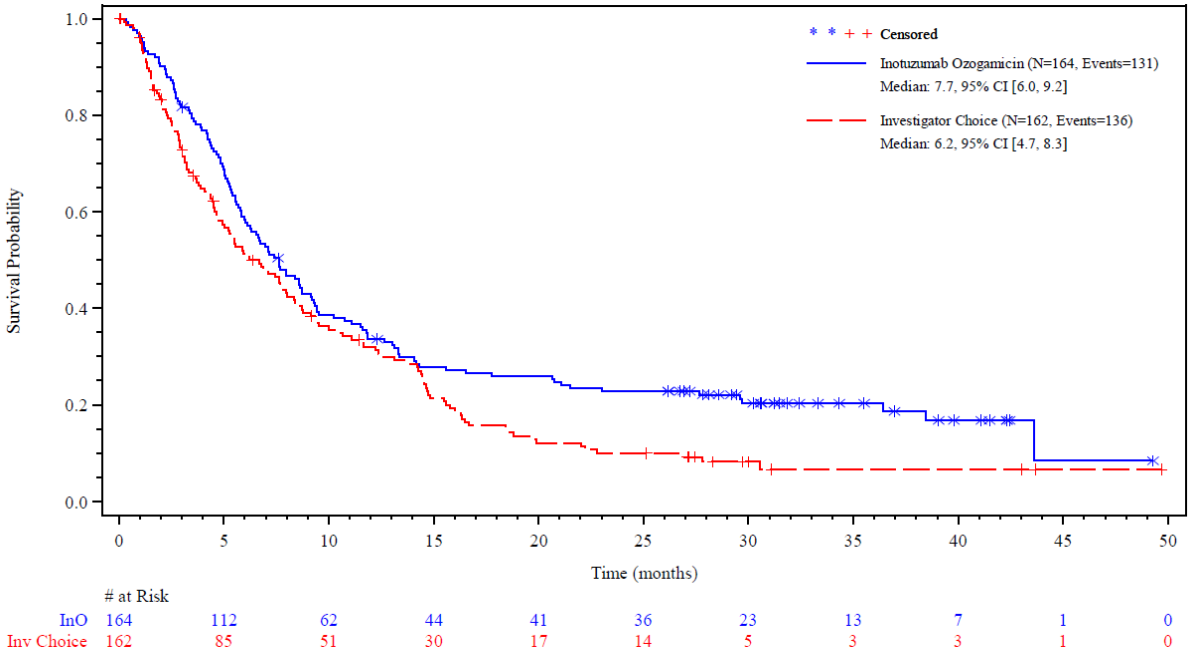


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (68)

Tabelle 4-23: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
OS					
ITT-Population[d]	112/164 (68,3)	7,7 [6,1; 9,2]	99/162 (61,1)	5,3 [4,2; 7,8]	0,686 [0,520; 0,906]; p = 0,0075

Quelle: (67)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind. In dieser Analysen wurden Patienten zum Zeitpunkt des Erhaltes einer Folgetherapie (TKI, Blinatumomab oder Inotuzumab Ozogamicin) zensiert.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

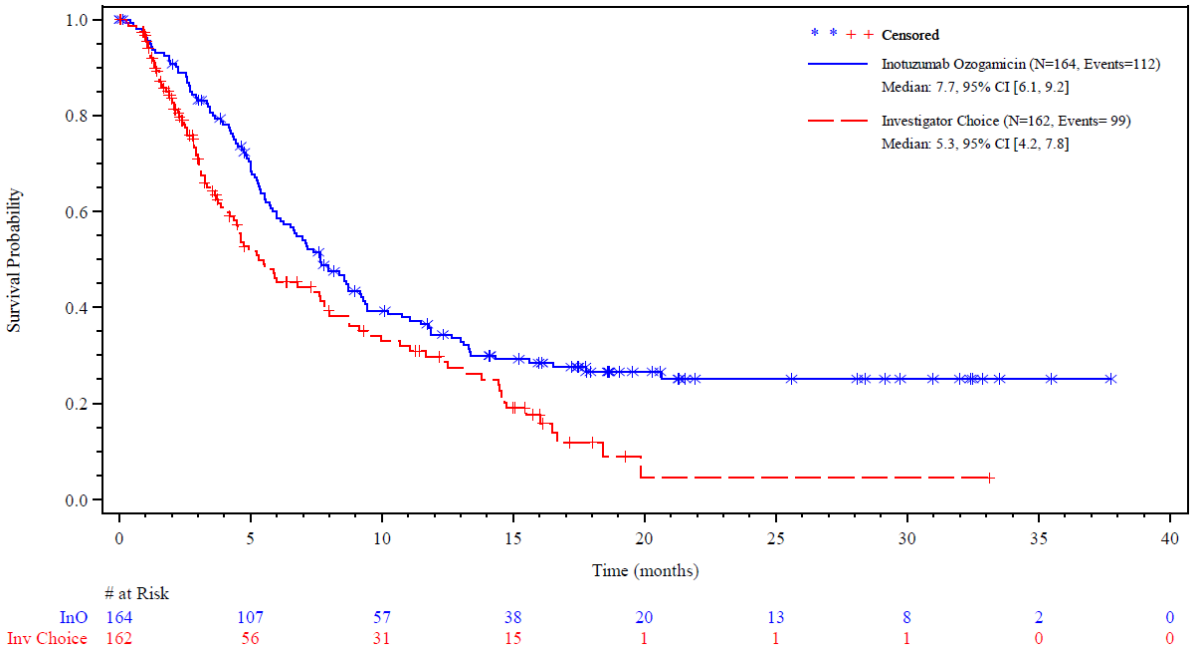


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

Tabelle 4-24: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Landmark-Analyse zum Zeitpunkt 12 Monate (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
OS (Landmark-Analyse)[d]					
ITT-Population[e]	14/53 (26,4)	n. e. [11,0; n. e.]	29/45 (64,4)	4,5 [3,5; 7,8]	0,356 [0,179; 0,711]; p = 0,0023

Quelle: (67)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: Die OS Landmark-Analyse ist analog zur OS-Analyse definiert, hat jedoch nicht den Zeitpunkt der Randomisierung als Ausgangspunkt, sondern den entsprechende Landmark-Zeitpunkt (hier 12 Monate). Patienten, die vor dem Landmark-Zeitpunkt gestorben oder zensiert wurden, sind aus der Analyse ausgeschlossen.
e: Die Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind und nach Monat 12 noch unter Risiko waren.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

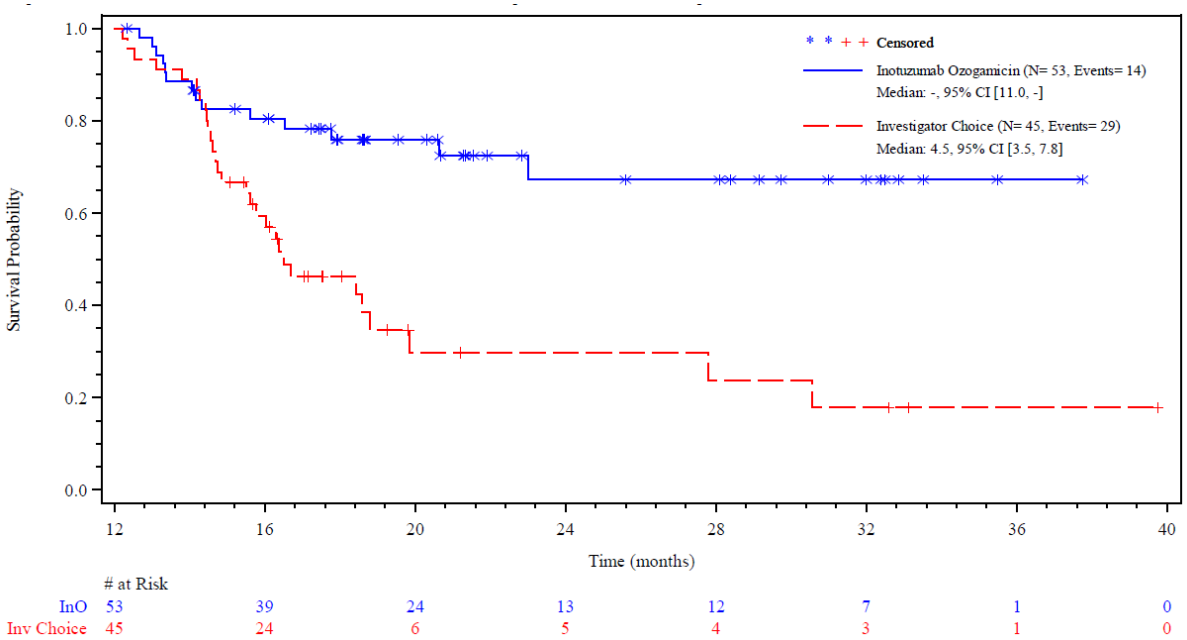


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Landmarkanalyse zum Zeitpunkt 12 Monate (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

Tabelle 4-25: Ergebnisse des Endpunktes OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - RMST Analyse (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**Differenz in RMST Gruppenunterschied**	
	n/N [b] (%)	**RMST[b] (SE) [95 %-KI]**	**n/N[b] (%)**	**RMST[b] (SE) [95 %-KI]**	**RMST-Differenz (SE) [95 %-KI]**	**p-Wert[c]**
OS						
ITT-Population[d]	122/164 (74,4)	13,87 (1,10) [11,71; 16,02]	130/162 (80,2)	9,93 (0,85) [8,27; 11,59]	3,93 (1,4) [1,21; 6,65]	0,0046

Quelle: (82)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die *Beobachtungszeit wurde bei* 37,7 Monaten trunkiert. Dieser Zeitraum wurde als Minimum der maximalen Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen gewählt. Die Angabe der Daten erfolgt in Monaten.
c: Zweiseitiger p-Wert
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben; RMST: *Restricted Means Survival Time*; SE: Standardfehler

Die Auswertung des OS erfolgt auf der Basis von 252 Todesfällen (77,3 % von 326 Patienten) in der ITT-Population. Die Ergebnisse zeigen, dass zum Analysezeitpunkt (Datenschnitt 08.03.2016) 122 Patienten (74,4 %) im Interventionsarm und 130 Patienten (80,2 %) im Kontrollarm verstorben waren. Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin 7,7 Monate und bei Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes 6,7 Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,770 (0,599 - 0,990); p = 0,0407]. Nach zwei Jahren waren 22,6 % (95%-KI: 15,8 - 30,0) der Patienten des Interventionsarms verglichen mit 9,6 % (95%-KI: 4,8 - 16,3) der Patienten des Kontrollarms noch am Leben (82). Gemäß Studienprotokoll, das eine Alpha-Adjustierung vorsah (79), waren die Ergebnisse zum OS nicht signifikant. Im Rahmen der Zulassung wurde diese statistische Testung von der EMA aber als *over-conservative* angesehen und das OS-Ergebnis dennoch als positiv gewertet (13). Während des Zulassungsprozesses wird die kofirmatorische Hypothesen-Testung nur für einige Endpunkte mit angemessener Kontrolle des α-Fehlers durchgeführt (61). Im Gegensatz dazu werden im Prozess der frühen Nutzenbewertung patientenrelevante Endpunkte unabhängig von der präspezifizierten Hierarchie der Endpunkt im Klinischen Studienprotokoll und ohne Durchführung einer Alpha-Adjustierung ausgewertet (57). Multiplizitätsprobleme spielen daher im Rahmen des Nutzenbewertungsprozesses keine Rolle und zur Beurteilung der Signifikanz kann ein p-Wert von 0,05 herangezogen werden.

Die Sensitivitätsanalysen verdeutlichen den Überlebensvorteil unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin und somit die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse (67). Die OS-Analyse zum Datenschnitt 04.01.2017 bestätigt die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 08.03.2016, wobei das mediane Gesamtüberleben bei einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin weiterhin 7,7 Monate beträgt, bei einer Behandlung mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes nur noch 6,2 Monate. Das geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberleben beläuft sich für Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms auf 22,8 % (95 %-KI: 16,7 - 29,6) und für Patienten des Kontrollarms auf 10,0 % (95 %-KI: 5,7 - 15,5) (83). Die Sensitivitätsanalyse des OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,686 (0,520 - 0,906); p = 0,0075]. Diese Analyse wurde durchgeführt, um einen möglichen Einfluss der Folgetherapien auf das OS zu analysieren. Das Ergebnis unterstreicht den OS-Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin in der Primäranalyse und impliziert, dass dieser Überlebensvorteil bei Fehlen einer potenten Folgetherapie im Kontrollarm, für Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms deutlich ausgeprägter wäre. Darüber hinaus wurde eine Landmark-Analyse als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im späteren Verlauf (ab 12 Monaten) der Überlebenszeit-Analyse zu verdeutlichen. Durch diese Analyse wird deutlich, dass im späteren Verlauf Patienten vor allem von Inotuzumab Ozogamicin profitieren, was sich in einer deutlichen Trennung der Kaplan-Meier-Kurven ab Monat 14 (Abbildung 4-5) und damit einhergehend in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zeigt [HR (95 %-KI): 0,356 (0,179 - 0,711); p = 0,0023].

Die Überlebenszeitkurven konvergieren bis etwa zum Zeitpunkt von 14 Monaten und divergieren nachfolgend mit einem späten Überlebensvorteil im Inotuzumab Ozogamicin-Arm gegenüber der Kontrollgruppe. Die *Proportional-Hazards*-Annahme bei Überlebenszeit-Analysen mit Hilfe eines Cox-Modells könnte demnach verletzt sein. In diesem Fall könnte die Schätzung des Überlebensvorteils anhand eines *Cox Proportional Hazard*-Modells gegebenenfalls nicht den wirklichen Effekt der Intervention wiedergeben. Als alternatives statistisches Modell, auch um im zeitlichen Verlauf spät auftretende Überlebensvorteile akkurat schätzen zu können, kann die RMST-Analyse unterstützend herangezogen werden (1, 90, 98, 101, 105). Für die Analyse werden die Überlebenszeitkurven der Präspezifizierung folgend nach 37,7 Monaten (längste Beobachtungsdauer im Kontrollarm) trunkiert.

Bezüglich der RMST-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [RMST-Differenz (95 %-KI): 3,93 (1,2 - 6,65); p = 0,0046]. Die mittlere Lebenserwartung während des Beobachtungszeitraums beträgt für Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 13,9 Monate und für Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden, 9,9 Monate (Tabelle 4-25). Die RMST-Analyse als Sensitivitätsanalyse bestätigt somit den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin, welcher bereits durch die Primäranalyse mittels des *Cox*-Modells, trotz möglicher Verletzung der *Proportional-Hazards*, gezeigt wurde.

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

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

<u>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:</u>

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT

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

4.3.1.3.1.2.1 Remissionsrate - RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung der kompletten Remissionsrate durch die Endpunkte komplette Remission (CR) und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) sowie den kombinierten Endpunkt CR/CRi

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Die komplette Remissionsrate wird durch die Endpunkte komplette Remission (*Complete Remission*, CR), komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery*, CRi) sowie durch den kombinierten Endpunkt CR/CRi abgebildet. Dabei wurde der Anteil an Patienten bestimmt, die nach modifizierten Cheson-Kriterien eine CR oder eine CRi erreicht haben (12, 18, 22, 39, 87). Definition CR: • Vorhandensein von < 5 % Blasten im Knochenmark • Abwesenheit vom Blasten im peripheren Blut • hämatologische Regeneration (AZN ≥ 1.000/µl und Thrombozyten ≥ 100.000/µl) • Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung Definition CRi • Vorhandensein von < 5 % Blasten im Knochenmark • Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut • Keine hämatologische Regeneration (AZN < 1.000/µl und Blutplättchen < 100.000/µl) • Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung Datenanalyse *Primäranalyse* Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse. Als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Das jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), ermittelt. *Sensitivitätsanalysen* • Dauer der kompletten Remission Die Dauer der Remission ist definiert als Zeitraum vom Eintreten einer CR oder CRi bis zur Progression der Erkrankung (Progressionkriterien siehe (80)). Die Analyse der Dauer der Remission erfolgte auf Basis der ITT-Population, wobei Patienten, die keine Remission erreichten mit einer Dauer von „0“ in die Analyse eingehen. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI als Effektschätzer.

Studie	Operationalisierung
	Das HR sowie das dazugehörige 95%-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests bestimmt. Die mediane Dauer der Remission und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wurden mittels der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. • Zeit bis zur ersten kompletten Remission Die Zeit bis zur ersten kompletten Remission ist definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRi plus einen Tag. Die Analyse erfolgt auf Basis der ITT-Population gesamt und getrennt für Patienten, die vor Studienbeginn refraktär oder rezidiviert waren. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95%-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests bestimmt. Die mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wurden mittels der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.
Quelle: (67, 81) AZN: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; µl: Mikroliter;	

*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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Remissionsraten 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
INO-VATE ALL						
CR/CRi	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CRi	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die komplette Remissionsrate wurde primär, d. h. für die ITT218-Population, durch das verblindete und unabhängige EAC nach Ansprechparametern gemäß modifizierter Cheson-Kriterien (12), die sowohl nationalen als auch internationalen Leitliniendefinitionen entsprechen (18, 22, 39, 60, 87), analysiert (ITT218-Population Datenschnitt 02.10.2014). Diese Auswertung zeigte keine maßgeblichen Unterschiede zur Auswertung durch die Prüfärzte (*per Investigator*) (81). Die Ergebnisse der Auswertung der Prüfärzte fielen im Vergleich zur EAC-Bewertung sogar zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin aus (tendenziell geringere Remissionsraten in beiden Behandlungsgruppen) (81). Es ergibt sich durch die Prüfarztauswertung somit kein Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin. Zum Datenschnitt vom 08.03.2016 erfolgte die ITT-Auswertung nur auf Basis der Prüfarztbewertung und war daher nicht verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Remissionsraten erfolgte auf Basis der ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten der Studie. Daher wurde das ITT-Prinzip für die Erhebung und Auswertung des Endpunktes in adäquater Weise umgesetzt.

Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden für die ITT218-Population bereits publiziert, waren innerhalb und zwischen den Studienunterlagen sowohl für den ersten als auch für den zweiten Datenschnitt transparent beschrieben. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik zur Primäranalyse der Remissionsraten sowie der entsprechenden Ergebnisse war innerhalb und zwischen den Studienunterlagen (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, Studienpublikation) für die ITT218-Population transparent und konsistent. Somit liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor. Zum Datenschnitt vom 08.03.2016 wurde eine nicht prä-spezifizierte Analyse der Remissionsraten auf Basis der ITT-Population durchgeführt.

Durch die methodische Konsistenz zwischen den Datenanalysen der ITT218- und der ITT-Population ist nicht davon auszugehen, dass eine Analyse der Remissionsraten zum 08.03.2016 zu einer nennenswerten Verzerrung der Ergebnisse führt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes aufgrund des Fehlens einer Verblindung der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Auswertung der ITT-Population (Datenschnitt 08.03.2016) als *hoch* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse des Endpunktes Remissionsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse des Endpunktes Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin** **n/N** **(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **n/N** **(%)**	**OR [95 % KI][b]** **RR [95 % KI][b]** **ARR [95 % KI][b]; p-Wert[c]**
CR/CRi			
ITT-Population[d]	120/164 (73,2)	50/162 (30,9)	6,096 [3,755; 9,898] 2,364 [1,846; 3,029] 0,422 [0,324; 0,521]; p < 0,0001
CR			
ITT-Population[d]	55/164 (33,5)	26/162 (16,0)	2,710 [1,577; 4,657] 2,079 [1,383; 3,126] 0,173 [0,083; 0,264]; p = 0,0002
CRi			
ITT-Population[d]	65/164 (39,6)	24/162 (14,8)	3,771 [2,212; 6,429] 2,672 [1,769; 4,037] 0,249 [0,156; 0,342]; p < 0,0001

Quelle:(74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Analyse mittels des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests wurden anhand der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/ ≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre) stratifiziert.
c: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; ITT: *Intention to Treat*, KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Tabelle 4-29: Ergebnisse des Endpunktes CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Dauer der Remission (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dauer der Remission					
ITT-Population[d]	85/164 (51,8)	5,3 [4,2; 7,0]	39/162 (24,1)	3,6 [2,9; 5,2]	0,597 [0,400; 0,890]; p = 0,0104

Quelle: (67)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die mediane Dauer der Remission wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: Die Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind. Patienten, die keine CR oder CRi erreichten gehen mit einer Dauer von „0“ in die Analyse mit ein.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

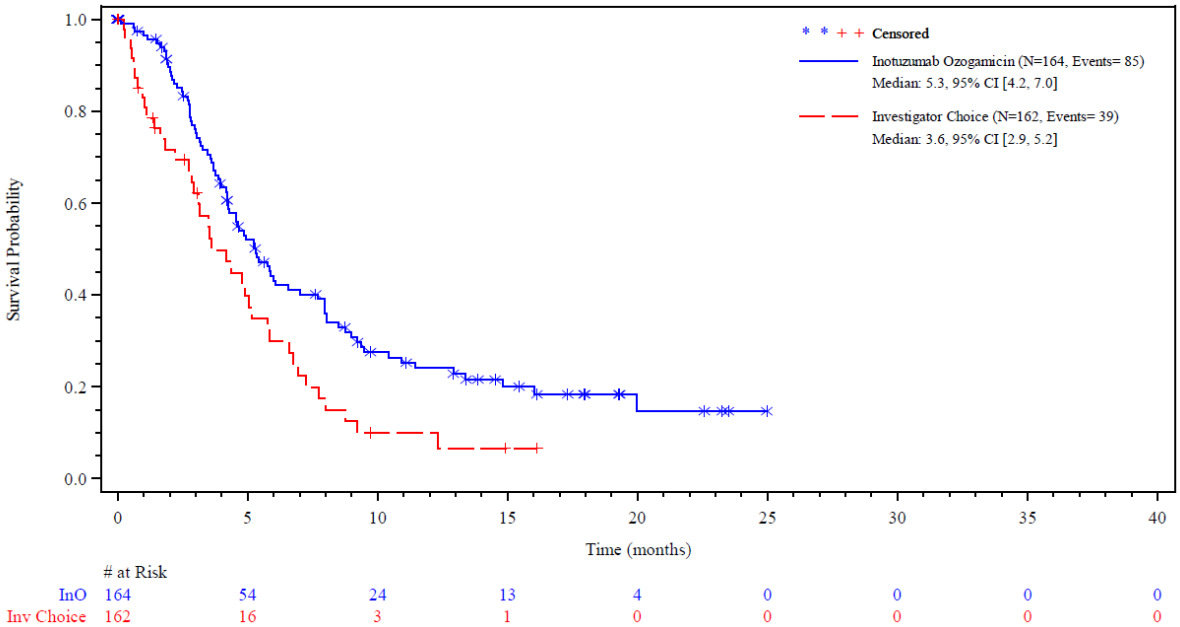


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Dauer der Remission (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

Tabelle 4-30: Ergebnisse des Endpunktes CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi gesamt, vor Studienbeginn refraktär und vor Studienbeginn rezidiviert (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Zeit bis zur ersten CR/CRi					
Gesamt					
ITT-Population[d]	120/164 (73,2)	1,4 [1,0; 1,6]	50/162 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,416 [2,439; 4,785]; p < 0,0001
Vor Studienbeginn refraktär[e]					
ITT-Population[d]	27/43 (62,8)	1,4 [0,9; 2,6]	14/51 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,120 [1,592; 6,113]; p = 0,0005
Vor Studienbeginn rezidiviert[e]					
ITT-Population[d]	93/121 (76,9)	1,4 [1,0; 1,6]	36/111 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,435 [2,315; 5,096]; p < 0,0001

Quelle: (67)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die mediane Dauer bis zur ersten CR/CRi wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt und ist definiert als der Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Erreichen der ersten CR/CRi plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: Die Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind.
e: Die Situation *vor Studienbeginn* bezieht sich auf das Ansprechen auf die letzte zuvor erhaltene Therapie.

Ara-C: Cytarabin; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

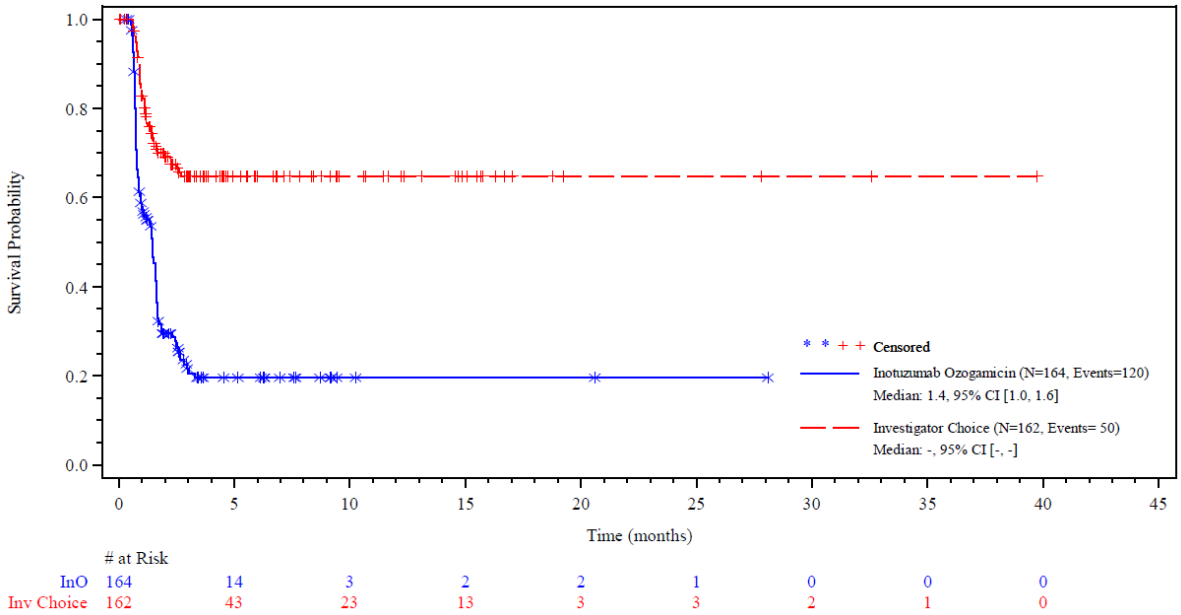


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi Gesamt (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

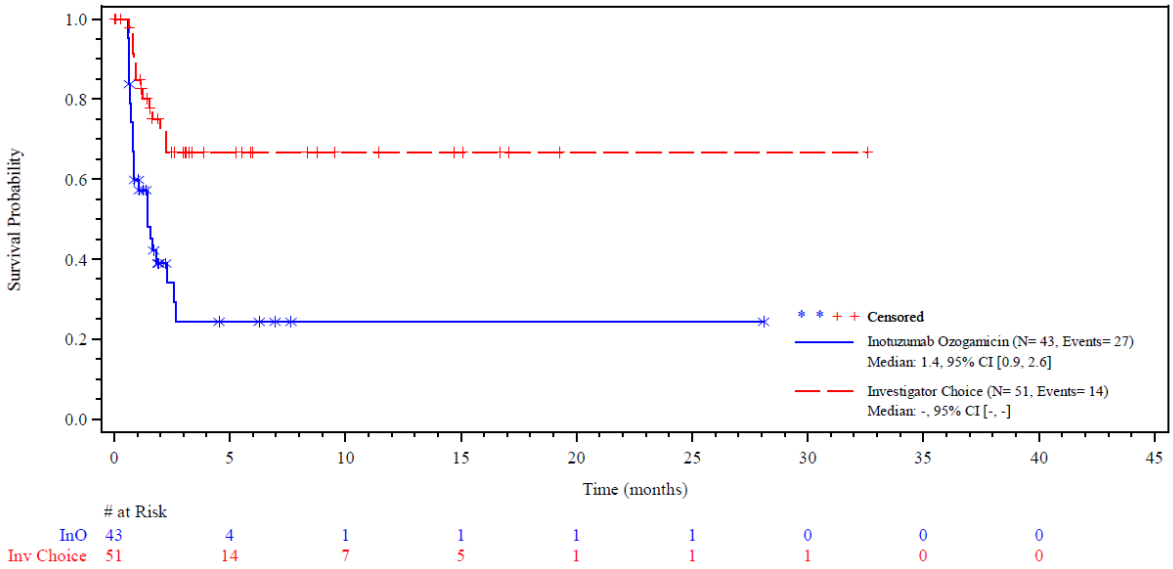


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi vor Studienbeginn refraktär (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

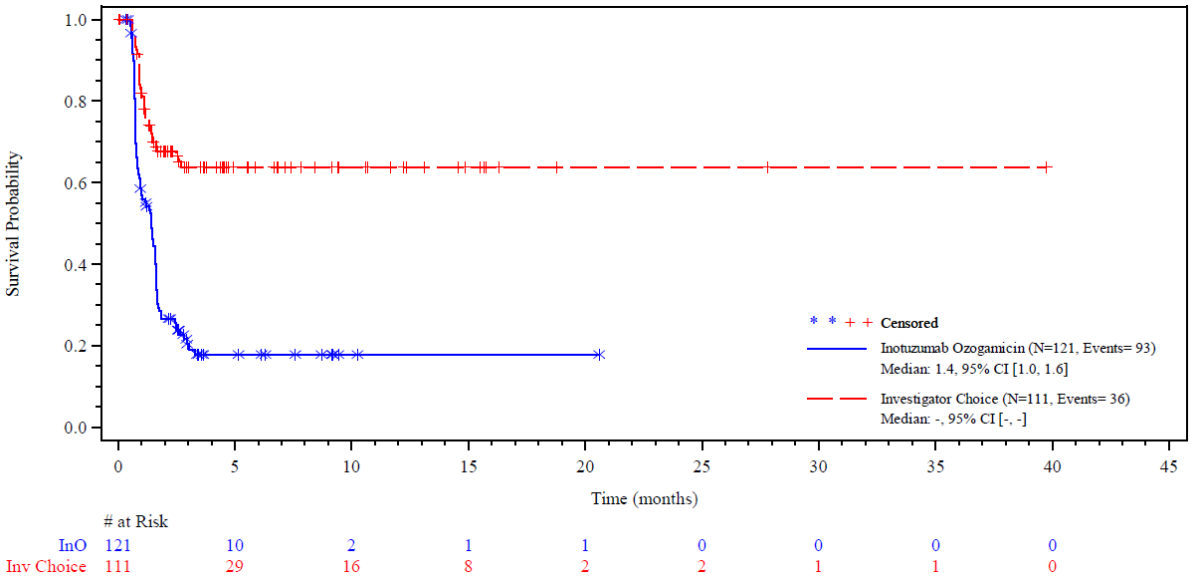


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve CR/CRi aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur ersten CR/CRi vor Studienbeginn rezidiviert (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

Die Auswertung der Remissionsraten erfolgte auf Basis der ITT-Population. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) betrug der Anteil an Patienten mit einer CR/CRi nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin 73,2 % im Vergleich zu 30,9 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,422 (0,324 - 0,521); p < 0,0001]. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in den Einzelauswertungen von CR und CRi. Patienten im Interventionsarm erreichten statistisch signifikant häufiger eine CR wie auch eine CRi im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm [CR: ARR (95 %-KI): 0,173 (0,083 - 0,264); p = 0,0002; CRi: ARR (95 %-KI): 0,249 (0,156 - 0,342); p < 0,0001].

Als Sensitivitätsanalysen wurden die *Dauer der Remission* und die *Zeit bis CR/CRi* berechnet, wobei Erstere durchgeführt wurde, um einen langanhaltenden Effekt der Studienmedikationen bezüglich der Remission und die zweite Analyse, um ergänzend einen schnell eintretenden Effekt aufzeigen zu können. Je schneller eine Remission eintritt und je länger diese andauert, umso besser ist die Prognose für den Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Analysen zur Dauer der Remission (wobei Patienten, die keine Remission erreichten mit einer Dauer von „0“ in die Analyse eingehen), zeigen, dass Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms deutlich länger in Remission sind [Median (95 %-KI): 5,3 (4,2 - 7,0)], als Patienten des Kontrollarms [Median (95 %-KI): 3,6 (2,9 - 5,2)]. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,597 (0,400 - 0,890); p = 0,0104]. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Analyse zur Dauer der Remission, wenn nur Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben in die Analyse eingehen (82). Das Ansprechen ist nicht nur länger anhaltend, die Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm erreichen eine komplette Remission auch schnell [im Median nach 1,4 Monaten (95 %-KI: 1,0 - 1,6)]. Dieser Unterschied ist im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 3,416 (2,439 - 4,785); p < 0,0001].

Dies trifft sowohl für Patienten zu, die vor Studienbeginn als refraktär eingestuft wurden, als auch für Patienten, die als rezidiviert galten (Tabelle 4-30).

Es ist davon auszugehen, dass die Progredienz der Erkrankung bei Patienten, die sich in einer Remission befinden, langsamer verläuft als bei Patienten, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben. Diese Annahme wird in der INO-VATE ALL-Studie durch die Analyse des PFS bestätigt. Bezüglich der Ereigniszeit-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (97,5 %-KI): 0,452 (0,336 - 0,609); p < 0,0001]. Das mediane PFS ist im Inotuzumab Ozogamicin-Arm fast dreimal so hoch wie das des Kontrollarms (5,0 versus (vs.) 1,8 Monate) (82).

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.2 MRD-Negativitätsrate - RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung der MRD-Negativitätsrate

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Der MRD-Status wurde für Patienten mit CR bzw. CRi erhoben. Patienten wurden dabei in MRD-positive und MRD-negative Patienten unterschieden und es wurde der Anteil an Patienten bestimmt, die folgender Definition gemäß nationaler und internationaler anerkannter Kriterien entsprachen (18, 22, 39, 60). Definition Ein Patient galt als MRD-positiv, wenn mehr als 1 x 10^{-4} Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi in der Knochenmarksprobe detektiert wurden, und als MRD-negativ, wenn die Blastenlast im Knochenmark geringer als 1 x 10^{-4} Blasten ab dem ersten Tag nach Erreichen einer CR oder CRi war.

Studie	Operationalisierung
	Datenerhebung Die Auswertung des MRD-Status erfolgte leitlinienkonform in einem zentralen Referenzlabor nach Erreichen einer hämatologischen Remission. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der Daten erfolgte für Patienten der ITT-Population, die eine CR oder CRi erreicht hatten. Ausgewertet wurde die Anzahl bzw. der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität bezogen auf die Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse und als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Das jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), ermittelt. *Sensitivitätsanalyse* • MRD-Negativitätsrate ITT Die Analyse der Daten erfolgte für Patienten der ITT-Population. Ausgewertet wurde die Anzahl bzw. der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität bezogen auf die ITT-Population gesamt. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse und als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Das jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), ermittelt.
Quelle: (67, 81) CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ITT*: Itention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung	

*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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials der MRD-Negativitätsrate 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
INO-VATE ALL						
MRD-Negativitätsrate	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
MRD: minimale Resterkrankung						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der Endpunkt CR/CRi wurde für die ITT218-Population durch ein verblindetes und unabhängiges EAC nach objektiven Laborparametern gemäß der Kriterien sowohl nationaler als auch internationaler Leitlinien analysiert (ITT218-Population Datenschnitt 02.10.2014). Diese Auswertung zeigte keine maßgeblichen Unterschiede zur Auswertung durch die Prüfärzte (*per Investigator*) (81). Zum Datenschnitt vom 08.03.2016 erfolgte die ITT-Auswertung nur auf Basis der Prüfarztbewertung und war daher nicht verblindet. Auf diesen Ergebnissen basierend erfolgte die Auswertung der MRD-Negativität erneut leitlinienkonform in einem zentralen Referenzlabor. Trotz des offenen Studiendesigns ist durch die zentrale und computergestützte Auswertung des MRD-Status davon auszugehen, dass diese objektiv und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt wurde.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Analyse der Remissionsraten erfolgte auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasste. Dabei erfasste die Analyse der MRD-Negativität *per definitionem* alle Patienten der ITT-Population, die eine CR oder eine CRi erreicht hatten.

Der MRD-Status ist medizinisch sinnvoll nur bei Patienten mit schon eingetretener Remission bestimmbar, da das molekulare Ansprechen erst nach dem hämatologischen Ansprechen eintritt. Dadurch, dass der MRD-Status nur bei Patienten bestimmt wurde, die eine Remission erreicht haben, basiert die Auswertung dieses Endpunktes nur auf den Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben, und nicht auf allen Patienten. Hierdurch ist das ITT-Prinzip verletzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt innerhalb der ITT218 wurden bereits publiziert, die Ergebnisse zu beiden Datenschnitten waren transparent beschrieben. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik zur Primäranalyse der Remissionsraten sowie der entsprechenden Ergebnisse war innerhalb und zwischen den Studienunterlagen (Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, Studienpublikation) für die ITT218-Population transparent und konsistent. Somit liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, vor. Zudem wurde über die in den Studienunterlagen genannte Primäranalyse hinaus eine Auswertung auf Basis der ITT-Population durchgeführt, die aber nicht zu einer nennenswerten Verzerrung der Ergebnisse führt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Aufgrund der Objektivität der Endpunkterhebung, der transparenten und konsistenten Berichterstattung sowie der ergebnisunabhängigen Darstellung, wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes insgesamt als *niedrig* eingestuft.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin** **n/N** **(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **n/N** **(%)**	**OR [95 % KI][b]** **RR [95 % KI][b]** **ARR[b] [95 % KI];p-Wert[c]**
MRD-Negativitätsrate Patienten mit CR/CRi			
ITT-Population[d]	92/120 76,7	19/50 38,0	5,680 [2,707 - 10] 2,046 [1,412 - 2,964] 0,394 [0,240 - 0,547]; p < 0,0001

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Analyse mittels des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests wurden anhand der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre) stratifiziert.
c: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
d: Die Population umfasst in diesem Fall alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben und deren MRD-Status bestimmt wurde. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ARR: Absolute Risikoreduktion; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; MRD: Minimale Resterkrankung, n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Tabelle 4-34: Ergebnisse des Endpunktes MRD-Negativitätsrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin** **n/N** **(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **n/N** **(%)**	**OR [95 % KI][b]** **RR [95 % KI][b]** **ARR[b] [95 % KI];p-Wert[c]**
MRD-Negativitätsrate			
ITT-Population[d]	92/164 (56,1)	19/162 (11,3)	9,433[5,320; 16,723] 4,108 [2,767;6,099] 0,447 [0,355; 0,539]; p < 0,001

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin n/N (%)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N (%)	OR [95 % KI][b] RR [95 % KI][b] ARR[b] [95 % KI];p-Wert[c]
Quelle: (73) Datenschnitt: 08.03.2016 a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin). b: Die Analyse mittels des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests wurden anhand der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre) stratifiziert. c: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel. d: Die Population umfasst in diesem Fall alle randomisierten Patienten. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt. Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ARR: Absolute Risikoreduktion; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; MRD: Minimale Resterkrankung, n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*			

Die Auswertung der MRD-Negativitätsrate erfolgt auf Basis der Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten und deren MRD-Status in einem zentralen Referenzlabor erhoben wurde. Der Anteil dieser Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beträgt 76,7 % im Vergleich zu 38,0 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,394 (0,240 - 0,547) p < 0,0001]. Es erreichten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm deutlich mehr Patienten eine MRD-Negativität als im Kontrollarm.

Die Sensitivitätsanalyse dieses Endpunktes, welche die gesamte ITT-Population als Bezugsgröße heranzieht, bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse und zeigt dadurch, dass bei Auswahl der zugrunde liegenden Population der Primäranalyse kein Selektion Bias vorliegt. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beträgt 56,1 % im Vergleich zu 11,3 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,447 (0,355 - 0,539); p < 0,001]. Der Effekt ist somit über die gewählten Populationen hinweg konsistent zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.3 Direkte HSZT-Rate - RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der direkten HSZT-Rate

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Definition In der Studie INO-VATE ALL umfasste der Endpunkt direkte HSZT-Rate den Anteil der Patienten, die vor einer Behandlung mit der Studienmedikation nicht für eine HSZT geeignet waren, jedoch nach einer Behandlung mit der Studienmedikation aber vor einer Post-Induktionstherapie eine anschließende konsolidierende HSZT erhalten haben. Der Term „nicht geeignet“ bezeichnet in diesem Fall Patienten, die gemäß Einschlusskriterien nicht in einer Remission waren (≥ 5 % Knochenmarksblasten) und damit eine relevante Voraussetzung für die Durchführung einer konsolidierenden HSZT zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht erfüllten. Die finale Entscheidung zur Durchführung einer HSZT beruhte auf der Einwilligung des Patienten, welcher die HSZT erhielt, sowie auf der Einschätzung des Prüfarztes, der die klinische und konditionelle Eignung des Patienten für den Erhalt einer HSZT vornahm. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse und als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Das jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1/2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre), ermittelt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalyse • Direkte HSZT-Rate zum Datenschnitt 04.01.2017 Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. • Zeit bis zum Erhalt einer HSZT Die Zeit bis zum Erhalt einer HSZT ist definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum Datum der HSZT plus einen Tag (67). Die Analyse der Zeit bis zum Erhalt einer HSZT erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI als Effektschätzer. Das HR sowie das dazugehörige 95%-KI wurde anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate; ≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1 oder 2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre), berechnet. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests bestimmt. Die mediane Zeit bis zum Erhalt einer HSZT und das dazugehörige zweiseitige 95%-KI wurden mittels der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum des Beginns der Post-Induktionstherapie, falls eine solche stattfand, ansonsten der Zeitpunkt des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
Quelle: (67, 68, 81) CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; HSZT: Hämatologetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*	

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt HSZT-Rate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte[a]	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INO-VATE ALL						
Direkte HSZT-Rate[a]	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
a: Ein Patient des Kontrollarms erhielt eine autologe HSZT, die restlichen Patienten, die einer HSZT zugeführt wurden erhielten eine allogene HSZT. HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder Patienten noch Behandler bezüglich der Zuordnung zu den Studienarmen verblindet. Daher hatte der Prüfarzt, dem die Entscheidung zur Durchführung einer HSZT im Anschluss an die Behandlung oblag, Kenntnis der Studienmedikation der behandelten Patienten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der HSZT-Rate beruht auf der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst. Daher wurde das ITT-Prinzip für den Endpunkt HSZT adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Ergebnisse zum Endpunkt innerhalb der ITT218 wurden bereits publiziert, die Ergebnisse zu beiden Datenschnitten waren transparent beschrieben. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Darstellung der Methodik sowie der Ergebnisanalysen erfolgte in den Studienunterlagen transparent. Daher ist die Anwendung inadäquater statistischer Analyseverfahren innerhalb und zwischen den Studienunterlagen auszuschließen.

Für den Erhalt einer HSZT im Anschluss an die Behandlung ist ein gutes und möglichst tiefes Ansprechen (Erreichen einer CR/CRi, nach Möglichkeit mit MRD-Negativität, erhoben nach national- und international anerkannten Kriterien) eine wichtige klinische Voraussetzung. Dennoch sind weitere Parameter wie die körperliche Verfassung und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten wichtige Kriterien für den Erhalt einer HSZT, welche vom Prüfarzt fachlich beurteilt werden (17).

Daher ist die finale Entscheidung, ob eine HSZT durchgeführt werden kann, maßgeblich von der Einschätzung des Prüfarztes abhängig. Das Ereignis HSZT an sich ist ein objektives Kriterium (ja/nein-Entscheidung). Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Beurteilung des Prüfarztes potenziell subjektiv geprägt ist. Es ist daher von einem erhöhten Verzerrungspotenzial des Endpunktes auszugehen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Obwohl die Daten transparent und konsistent zwischen den Studienunterlagen dargestellt worden sind und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, ist die finale Entscheidung für den Erhalt einer HSZT maßgeblich von der Einschätzung des Prüfarztes bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten abhängig.

Da diese Entscheidung von der potenziell subjektiven Einschätzung des Prüfarztes geprägt sein könnte und eine Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit vorlag, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes HSZT abschließend als *hoch* eingestuft.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin n/N (%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N (%)**	**OR [95 % KI][b]; RR [95 % KI][b]; ARR [95 % KI][b]; p-Wert[c]**
Direkte HSZT-Rate			
ITT-Population[d]	71[e,f]/164 (43,3)	18[e,g]/162 (11,1)	6,913 [3,761; 12,704] 3,884 [2,451; 6,153] 0,321 [0,233; 0,409]; p < 0,0001

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Analyse mittels des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests wurden anhand der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre) stratifiziert.
c: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.
e: Es sind nur Ereignisse für den Zeitraum von der ersten Dosis Studienmedikation bis zum Start einer Post-Induktionstherapie dargestellt.
f: Gemäß der Angaben des dritten Datenschnitts vom 04.01.2017 haben lediglich 70 von 164 Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, eine konsolidierende HSZT im Anschluss an die Behandlung erhalten. Es wird davon ausgegangen dass diese Diskrepanz der Daten durch die inkorrekte Dokumentation der Studienmedikation als Teil des Konditionierungsregimes für die HSZT hervorgerufen wurde. Dies wurde in Tabelle 14.2.7.1.1. korrigiert (83).
g: Unter den Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hat ein Patient des Kontrollarms eine autologe HSZT erhalten, die übrigen Patienten erhielten alle eine allogene HSZT.

Ara-C: Cytarabin, ARR: Absolute Risikoreduktion; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Tabelle 4-38: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - zum Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin n/N (%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N (%)**	**OR [95 % KI][b]; RR [95 % KI][b]; ARR [95 % KI][b]; p-Wert[c]**
Direkte HSZT-Rate			
ITT-Population[d]	70[e,f]/164 (42,7)	18[e,g]/162 (11,1)	6,657 [3,632; 12,203] 3,830 [2,414; 6,076] 0,315 [0,227; 0,403]; p < 0,001

Quelle: (68)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Analyse mittels des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Tests wurden anhand der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre) stratifiziert.
c: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.
e: Es sind nur Ereignisse für den Zeitraum von der ersten Dosis Studienmedikation bis zum Start einer Post-Induktionstherapie dargestellt.
f: Gemäß der Angaben des dritten Datenschnitts vom 04.01.2017 haben lediglich 70 von 164 Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, eine konsolidierende HSZT im Anschluss an die Behandlung erhalten. Es wird davon ausgegangen dass diese Diskrepanz der Daten durch die inkorrekte Dokumentation der Studienmedikation als Teil des Konditionierungsregimes für die HSZT hervorgerufen wurde. Dies wurde in Tabelle 14.2.7.1.1. korrigiert (83).
g: Unter den Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hat ein Patient des Kontrollarms eine autologe HSZT erhalten, die übrigen Patienten erhielten alle eine allogene HSZT.

Ara-C: Cytarabin, ARR: Absolute Risikoreduktion; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Tabelle 4-39: Ergebnisse des Endpunktes direkte HSZT-Rate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit ab Randomisierung bis zum Erhalt einer HSZT (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Zeit bis zum Erhalt einer HSZT					
ITT-Population[d]	71[e,f]/164 (43,3)	5,0 [3,7; 7,2]	18[e,g]/162 (11,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,756 [1,634; 4,649]; p < 0,0001

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (67)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: Erhalt einer HSZT) ist definiert als der Zeitraum ab Randomisierung bis zum Erhalt einer HSZT plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum des Beginns der Post-Induktionstherapie, falls eine solche stattfand, ansonsten der Zeitpunkt des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt. Die mediane Zeit bis zum Erhalt der HSZT wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.
e: Es sind nur Ereignisse für den Zeitraum von der ersten Dosis Studienmedikation bis zum Start einer Post-Induktionstherapie dargestellt.
f: Gemäß der Angaben des dritten Datenschnitts vom 04.01.2017 haben lediglich 70 von 164 Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, eine konsolidierende HSZT im Anschluss an die Behandlung erhalten. Es wird davon ausgegangen dass diese Diskrepanz der Daten durch die inkorrekte Dokumentation der Studienmedikation als Teil des Konditionierungsregimes für die HSZT hervorgerufen wurde. Dies wurde in Tabelle 14.2.7.1.1. korrigiert (83).
g: Unter den Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hat ein Patient des Kontrollarms eine autologe HSZT erhalten, die übrigen Patienten erhielten alle eine allogene HSZT.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

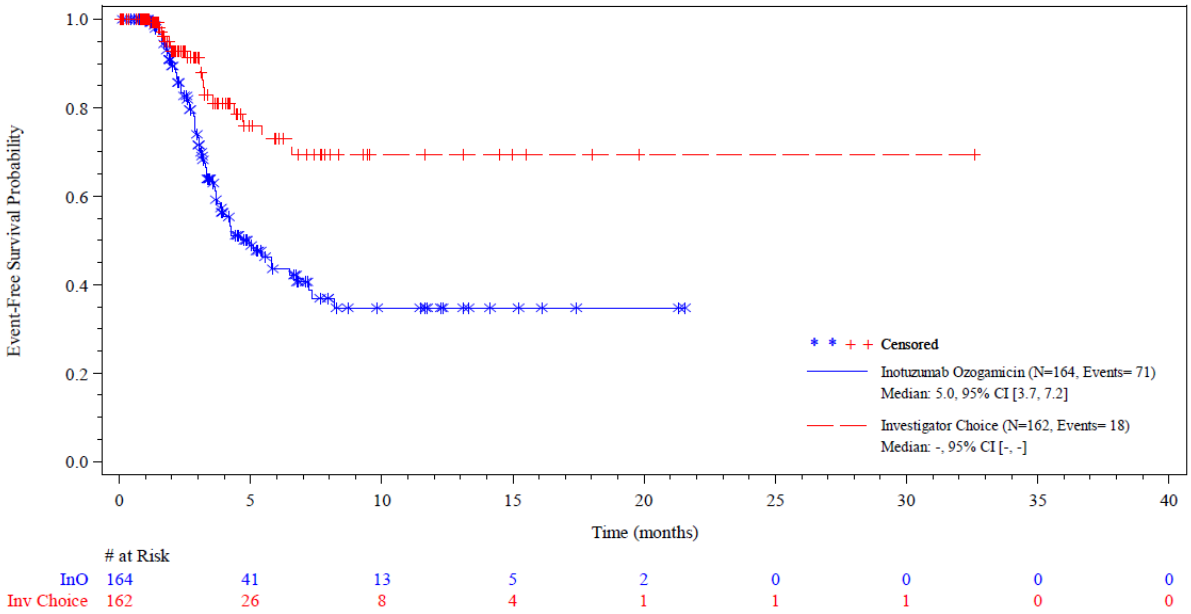


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve direkte HSZT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zum Erhalt einer HSZT (Sensitivitätsanalyse)
Quelle (67)

Die Auswertung der HSZT-Rate nach der Behandlung erfolgte basierend auf der ITT-Population. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) beträgt der Anteil an Patienten, die nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin aber vor einer Post-Induktionstherapie eine HSZT erhielten, 43,3 % (71 Patienten) im Vergleich zu 11,1 % (18 Patienten) nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [ARR (95 %-KI): 0,321 (0,233 - 0,409); p < 0,0001]. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (04.01.2017) durchgeführt. Die Ergebnisse der HSZT-Rate zum Datenschnitt 04.01.2017 bestätigen die Primäranalyse (Tabelle 4-38).

Die Sensitivitätsanalyse *Zeit bis zum Erhalt einer HSZT*, wurde durchgeführt, um zeitliche Unterschiede im Erhalt einer HSZT zwischen beiden Behandlungsgruppen zu identifizieren. Die Ereigniszeit-Analyse bezüglich der Zeit ab Randomisierung bis zum Erhalt einer HSZT zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 2,756 (1,634 – 4,649); p < 0,0001]. Die frühe Trennung der Kaplan-Meier-Kurven verdeutlicht, dass nicht nur eine höhere Anzahl von Patienten unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin nach Behandlung einer HSZT zugeführt wird, sondern diese Patienten eine HSZT auch schneller nach Therapieende erhalten als Patienten mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Median 5,0 Monate vs. n .e.) (Abbildung 4-10). Ein Viertel der Patienten mit Inotuzumab Ozogamicin erhielt schon nach 2,9 Monaten eine HSZT, wohingegen 25 % der Patienten unter Chemotherapie diese erst nach 5,5 Monaten erhielten (67).

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.4 Krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Definition Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der für Krebspatienten spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen aus insgesamt 30 Fragen, der neben dem globalen Gesundheitszustand unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen (Müdigkeit/Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) stellt, welche der Nutzendimension Morbidität zuzuordnen sind. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Negative Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik an. Datenerhebung Der Fragebogen wurde von den Patienten selbst zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), zu jedem weiteren Zyklusbeginn sowie zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der krankheitsspezifischen Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt auf Basis der *PRO-Evaluable*-Population, welche alle Patienten einschließt, bei denen ein Fragebogen zur *Baseline* und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die • Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1/2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. In der TTD-Analyse gilt eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 5 bis 10 Punkten als klinisch relevant (65). Aus diesem Grund wird die die Hauptanalyse mit einer MID von 10 durchgeführt (35). • Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte des EORTC QLQ-C30 als Kovariaten. Als Analyse auf Basis des MMRM wird o die Veränderungen zum Ausgangswert mit ▪ den Mittelwerten inklusive Standardfehler (SE), ▪ der Differenz (Δ) Endwert (EOT) - Ausgangswert (*Baseline*) inklusive SE ▪ und der MWD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalyse • Zeit bis zur Verschlechterung anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 5 (35). Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt.
Quelle: (66, 81) EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*, KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: *Patient-Reported Outcome*; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deteriation*	

*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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik 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
INO-VATE ALL						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EORTC QLQ-C30: Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von der *European Organization for Research and Treatment of Cancer*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die krankheitsspezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Symptome erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten, bei denen die Bewertung eines Fragebogens zur *Baseline* und mindestens eines weiterer Fragebogens nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu der Studie INO-VATE ALL beschreiben die Ergebnisse dieses Endpunktes transparent und übereinstimmend. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen wurde in den Studienunterlagen transparent berichtet. Durch die reduzierte Anzahl an Patienten im Kontrollarm, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse Angaben zu diesem Endpunkt machten (Tabelle 4-42), ist eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunktes nicht auszuschließen. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der geringen Anzahl von Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Datenanalyse als *hoch* eingestuft.

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-42 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen anhand der *PRO-Evaluable*-Population. Diese umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung *Post-Baseline* vorliegt. Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der *PRO-Evaluable*-Population.

Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde für jeden Erhebungszeitpunkt ermittelt (Tabelle 4-42). Der Rücklauf der Fragebögen war im Inotuzumab Ozogamicin-Arm zu allen Zeitpunkten, außer EOT, höher als 70 %. Die Rücklaufquoten im Kontrollarm waren deutlich geringer.

Tabelle 4-42: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der Studie INO-VATE ALL (ITT-Population)

Zeitintervall	**Inotuzumab Ozogamicin**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**
	Anteil der Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben **n/N[b] (%)**	**Anteil der Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben** **n/N[b] (%)**
Baseline (=Zyklus 1)	151/164 (92,1)	116/162 (77,9)
Zyklus 2	118/129 (91,5)	23/30 (76,7)
Zyklus 3	76/87 (87,4)	4/7 (57,1)
Zyklus 4	43/45 (95,6)	1/2 (50,0)
Zyklus 5	22/29 (75,9)	-
Zyklus 6	12/16 (75,0)	-
EOT	108/164 (65,9)	71/157 (45,2)

Quelle: (66)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Anzahl der Patienten, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben (Patienten unter Risiko).

Ara-C: Cytarabin; EOT: *End of Treatment*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; ITT: *Intention to Treat*; MXN: Mitoxantron; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Im Folgenden werden die Symptomskalen mit den einzelnen Symptomen und Krankheitsaspekten *(Müdigkeit/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Dyspnoe* und *Diarrhö*) anhand der Zeit bis zur Verschlechterung sowie ergänzend anhand der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Werte zum Ausgangswert mittels MMRM-Analysen für beide Behandlungsarme dargestellt. Für die Ergebniszeit-Analyse wird eine MID von mindestens 5 bis 10 als klinisch relevante Verschlechterung erachtet (65). Aus diesem Grund werden Analysen sowohl mit einer MID von 10 als Hauptanalyse und von 5 als Sensitivitätsanalyse präsentiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für die krankheitsspezifische Symptomatik (EORTC QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Müdigkeit/Fatigue					
PRO-Evaluable Population[d]	57/151 (37,7)	3,9 [1,9; n. e.]	37/116 (31,9)	1,4 [1,2; 2,1]	0,707 [0,460; 1,087]; p = 0,1109
Übelkeit/Erbrechen					
PRO-Evaluable Population[d]	49/151 (32,5)	5,5 [2,6; n. e.]	16/116 (13,8)	3,7 [2,5; n. e.]	1,276 [0,717; 2,271]; p = 0,4032
Schmerzen					
PRO-Evaluable Population[d]	53/151 (35,1)	3,7 [3,1; 5,9]	23/116 (19,8)	2,5 [1,7; 3,7]	0,900 [0,540; 1,500]; p = 0,6837
Dyspnoe					
PRO-Evaluable Population[d]	36/151 (23,8)	5,9 [3,9; n. e.]	16/116 (13,8)	3,4 [2,6; n. e.]	0,749 [0,402; 1,396]; p = 0,3606
Schlaflosigkeit					
PRO-Evaluable Population[d]	46/151 (30,5)	5,5 [3,7; n. e.]	17/116 (14,7)	3,3 [2,3; n. e.]	1,072 [0,603; 1,907]; p = 0,8123
Appetitlosigkeit					
PRO-Evaluable Population[d]	47/151 (31,1)	5,5 [3,3; n. e.]	28/116 (24,1)	2,2 [1,5; n. e.]	0,637 [0,390; 1,040]; p = 0,0678
Obstipation					
PRO-Evaluable Population[d]	35/150 (23,3)	n. e. [4,5; n. e.]	12/113 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,284 [0,652; 2,526]; p = 0,4658
Diarrhö					
PRO-Evaluable Population[d]	29/151 (19,2)	6,8 [4,1; 6,8]	17/113 (15,0)	n. e. [2,2; n. e.]	0,560 [0,300; 1,047]; p = 0,0638

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden 3 Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung des jeweiligen EORTC QLQ-C30 Parameters ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Untersuchung des Parameters.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten der Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

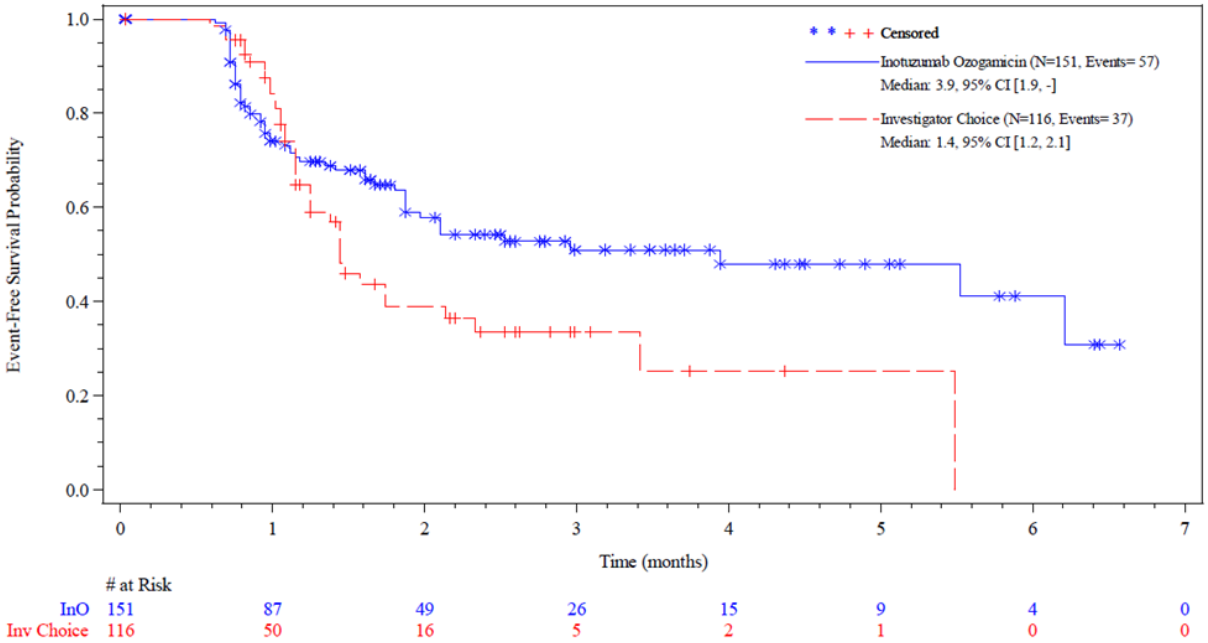


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Müdigkeit/Fatigue MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

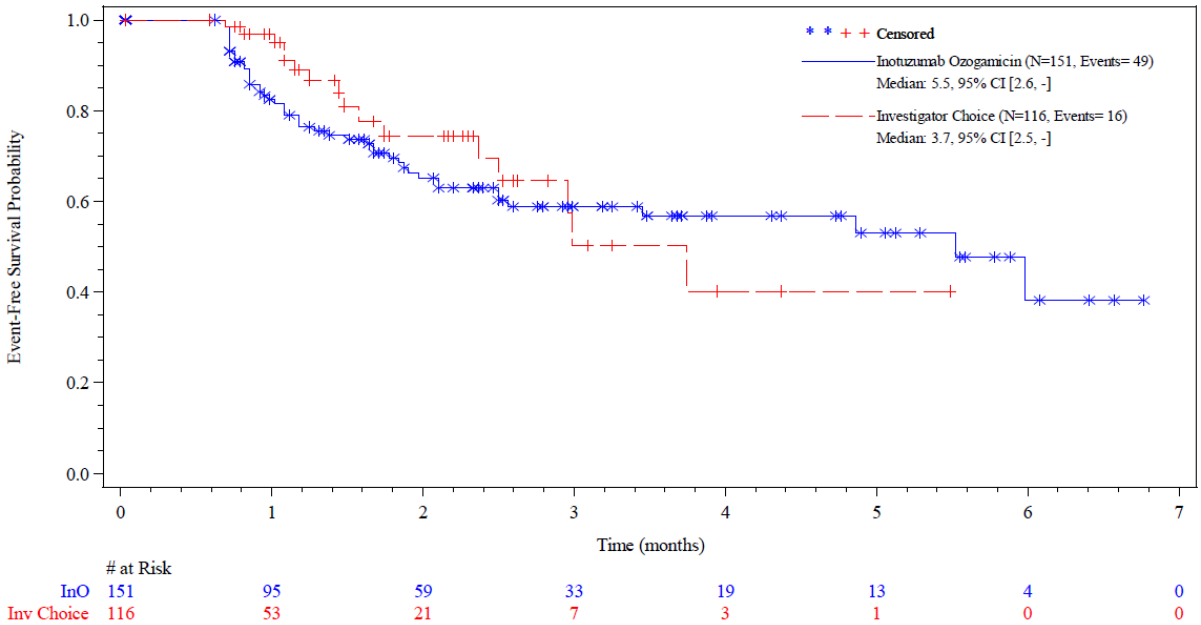


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Übelkeit/Erbrechen MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

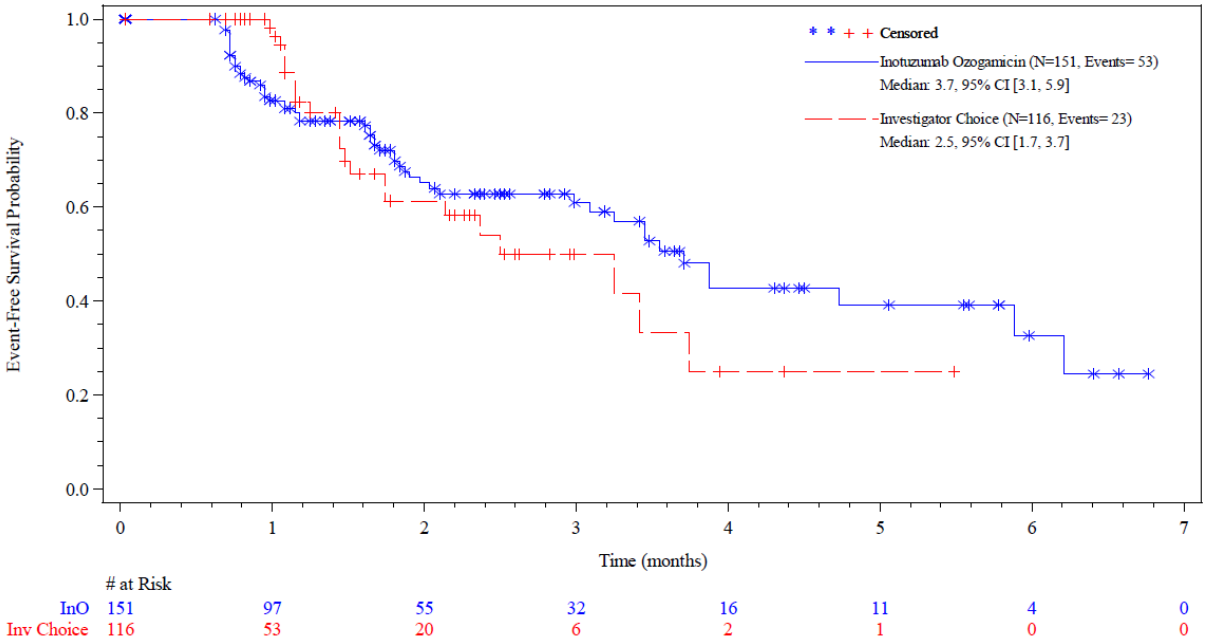


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schmerzen MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

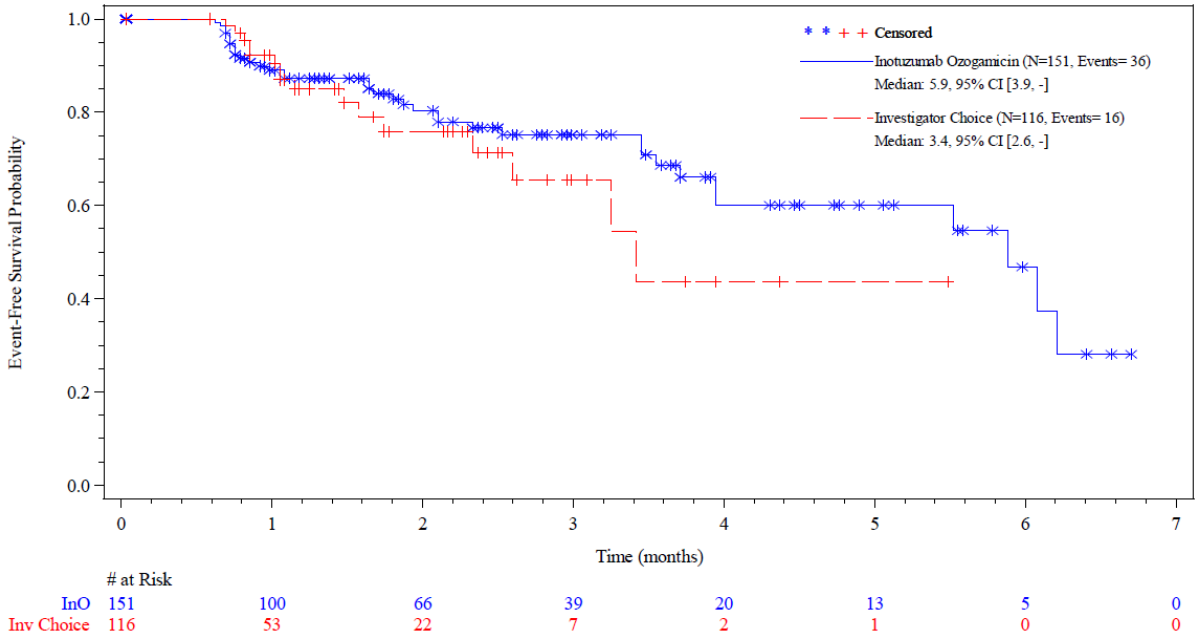


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Dyspnoe MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

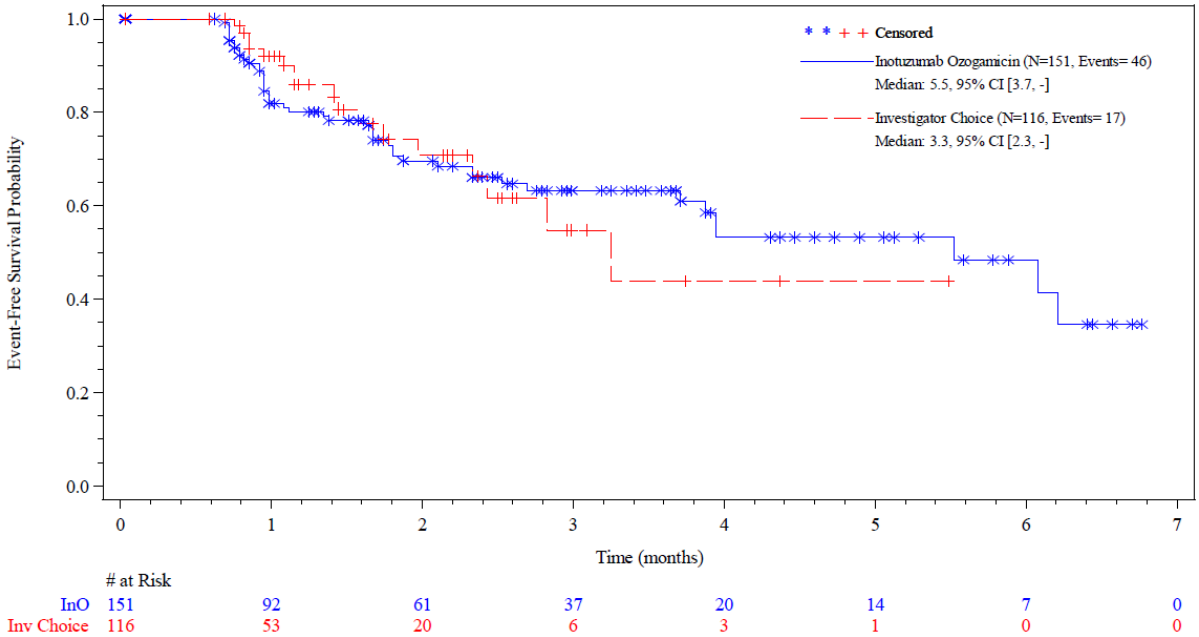


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schlaflosigkeit MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

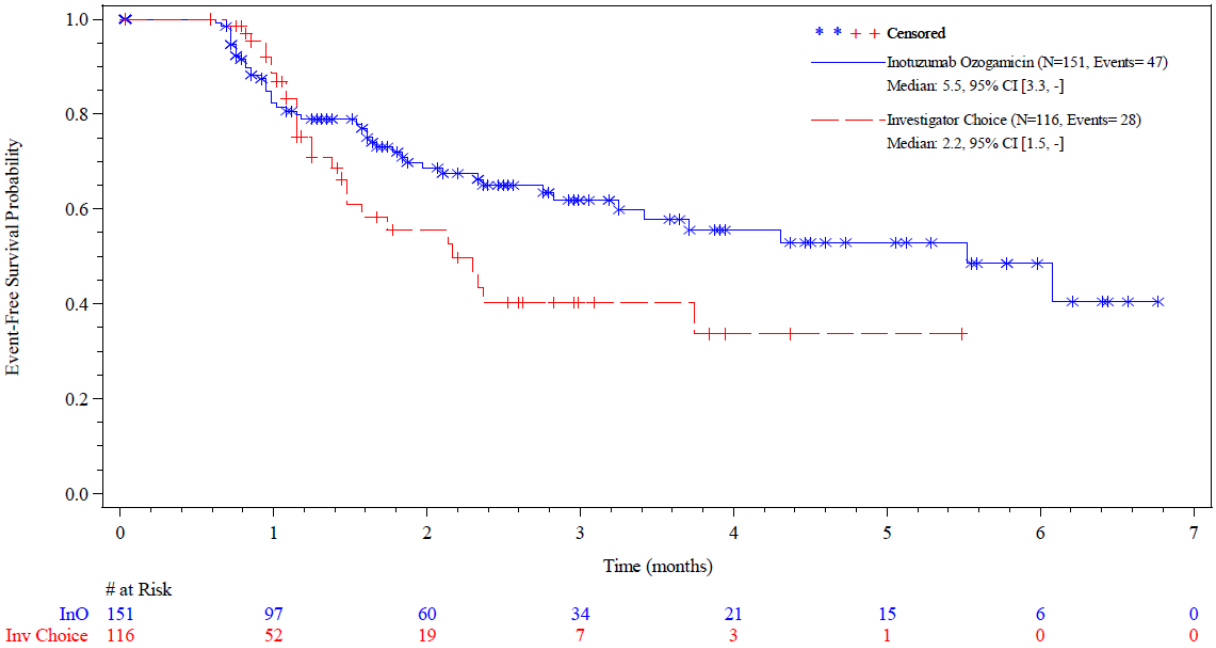


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Appetitlosigkeit MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

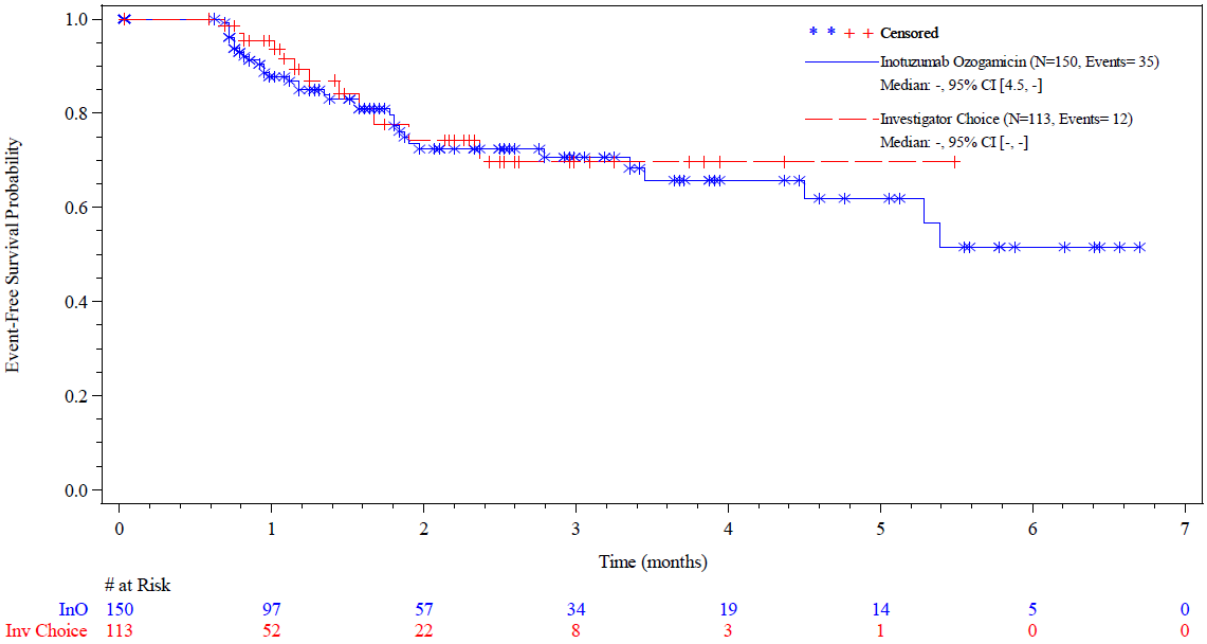


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Obstipation MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

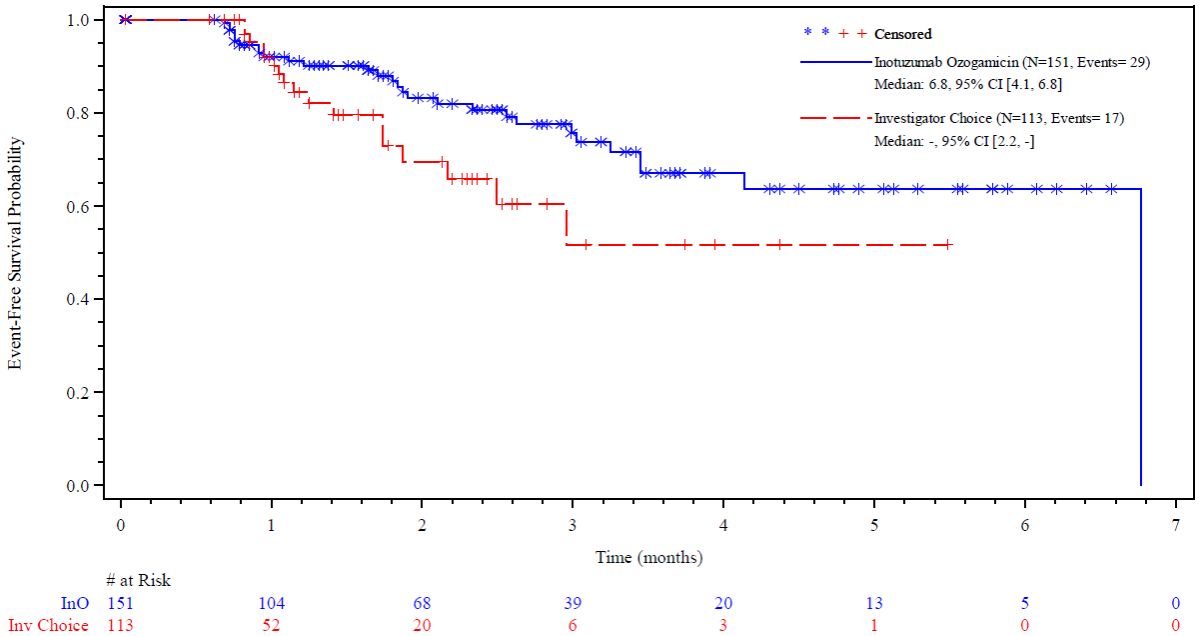


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Diarrhö MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung - MID 5 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Müdigkeit/Fatigue					
PRO-Evaluable Population[d]	57/151 (37,7)	3,9 [1,9; n e.]	38/116 (32,8)	1,4 [1,2; 2,1]	0,684 [0,446; 1,049]; p = 0,0787
Übelkeit/Erbrechen					
PRO-Evaluable Population[d]	49/151 (32,5)	5,5 [2,6; n. e.]	16/116 (13,8)	3,7 [2,5; n. e.]	1,276 [0,717; 2,271]; p = 0,4032
Schmerzen					
PRO-Evaluable Population[d]	53/151 (35,1)	3,7 [3,1; 5,9]	23/116 (19,8)	2,5 [1,7; 3,7]	0,900 [0,540; 1,500]; p = 0,6837

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Dyspnoe					
PRO-Evaluable Population[d]	36/151 (23,8)	5,9 [3,9; n. e.]	16/116 (13,8)	3,4 [2,6; n. e.]	0,749 [0,402; 1,396]; p = 0,3606
Schlaflosigkeit					
PRO-Evaluable Population[d]	46/151 (30,5)	5,5 [3,7; n. e.]	17/116 (14,7)	3,3 [2,3; n. e.]	1,072 [0,603; 1,907]; p = 0,8123
Appetitlosigkeit					
PRO-Evaluable Population[d]	47/151 (31,1)	5,5 [3,3; n. e.]	28/116 (24,1)	2,2 [1,5; n. e.]	0,637 [0,390; 1,040]; p = 0,0678
Obstipation					
PRO-Evaluable Population[d]	35/150 (23,3)	n. e. [4,5; n. e.]	12/113 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,284 [0,652; 2,526]; p = 0,4658
Diarrhö					
PRO-Evaluable Population[d]	29/151 (19,2)	6,8 [4,1; 6,8]	17/113 (15,0)	n. e. [2,2; n. e.]	0,560 [0,300; 1,047]; p = 0,0638

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden 3 Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung des jeweiligen EORTC QLQ-C30 Parameters ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Untersuchung des Parameters.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten der Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse, n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

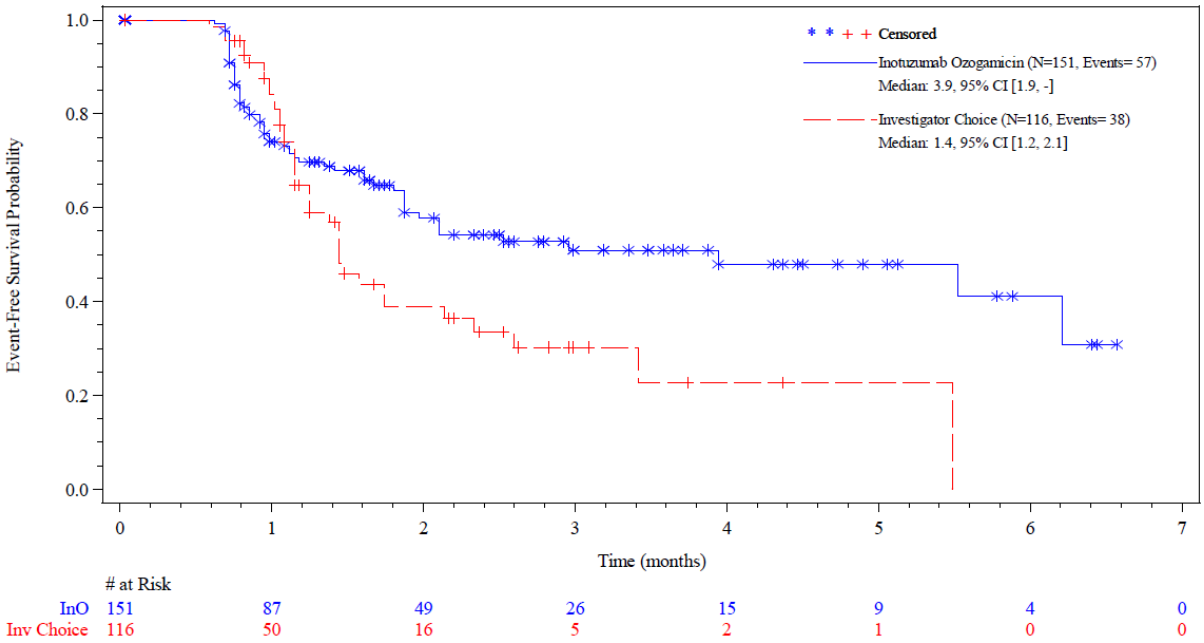


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Müdigkeit/Fatigue MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

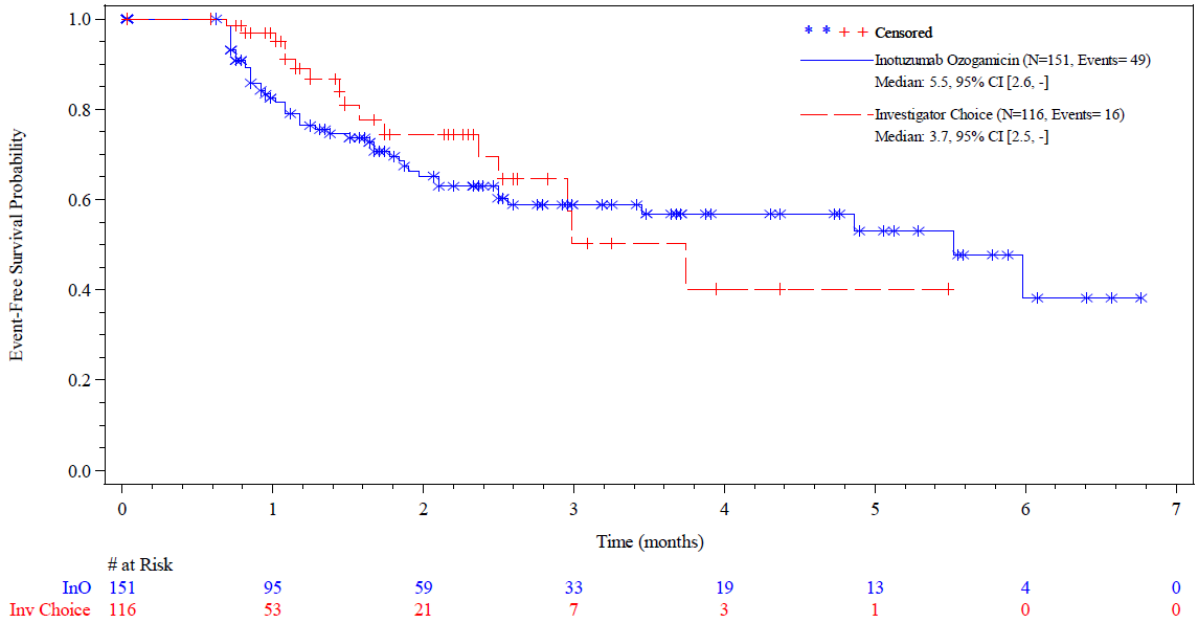


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Übelkeit/Erbrechen MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

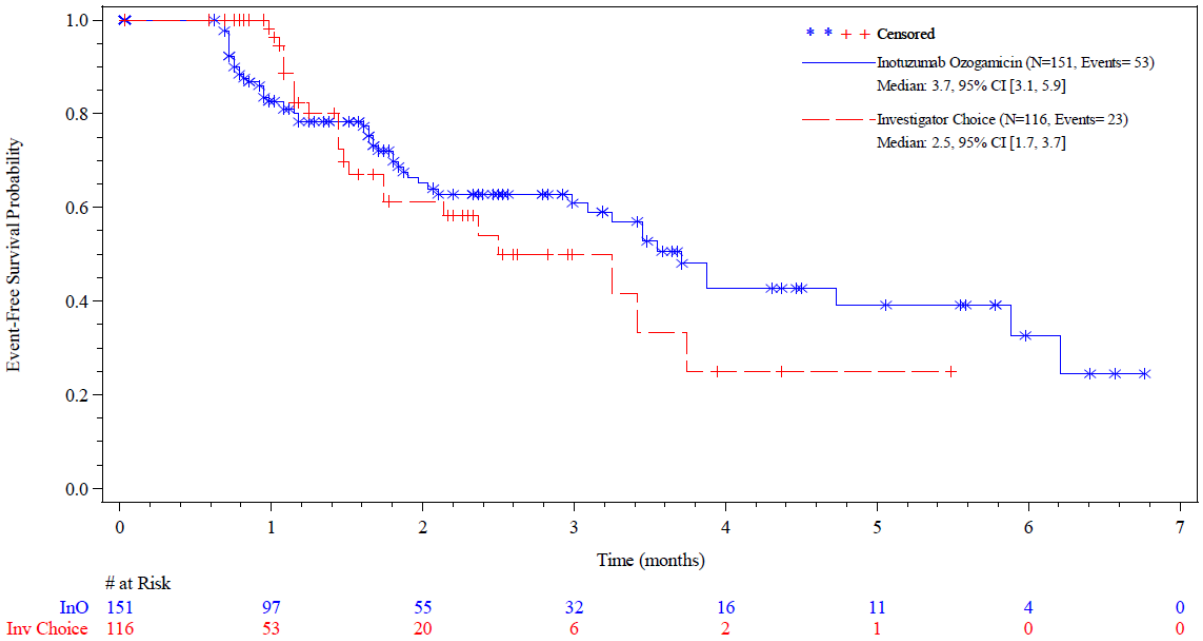


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schmerzen MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

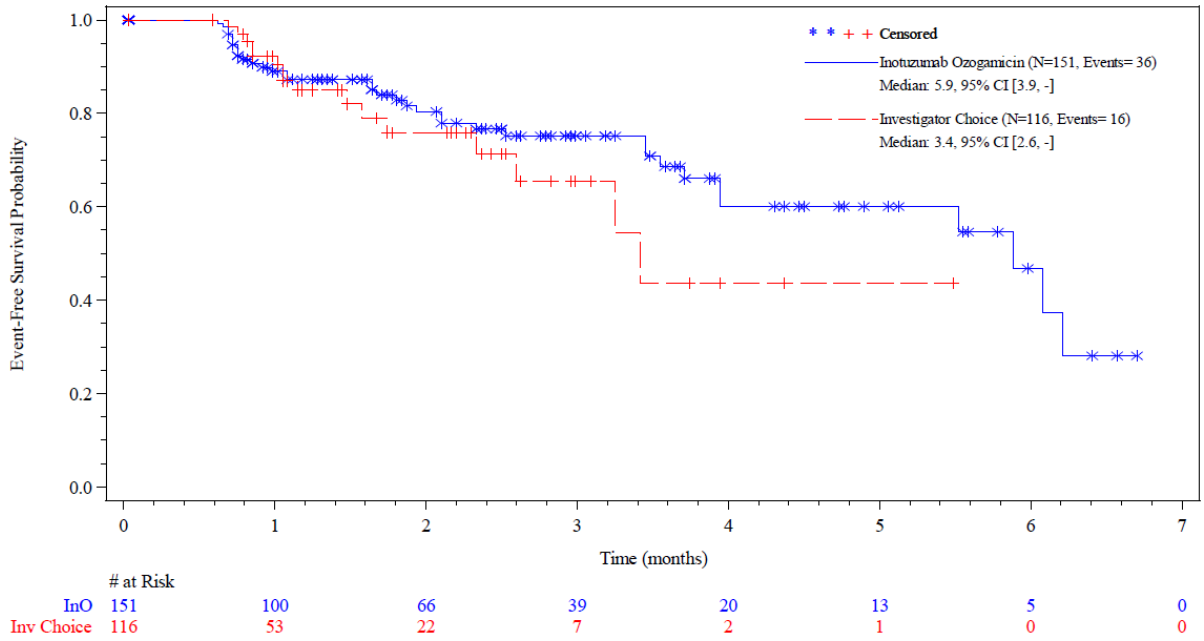


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Dyspnoe MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

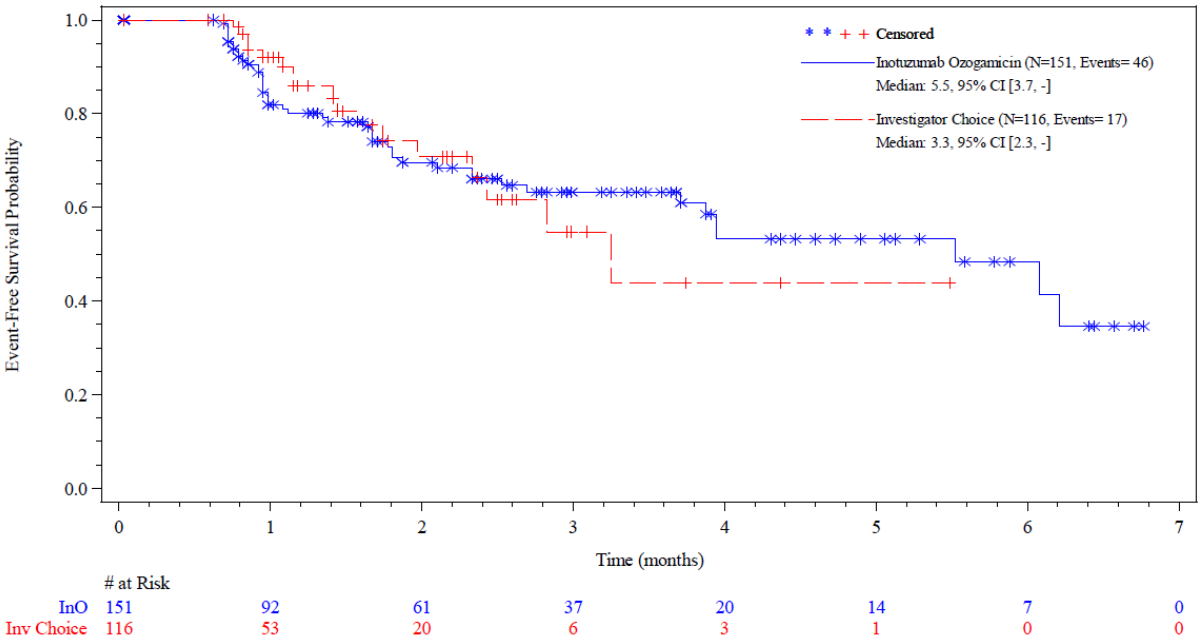


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Schlaflosigkeit MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

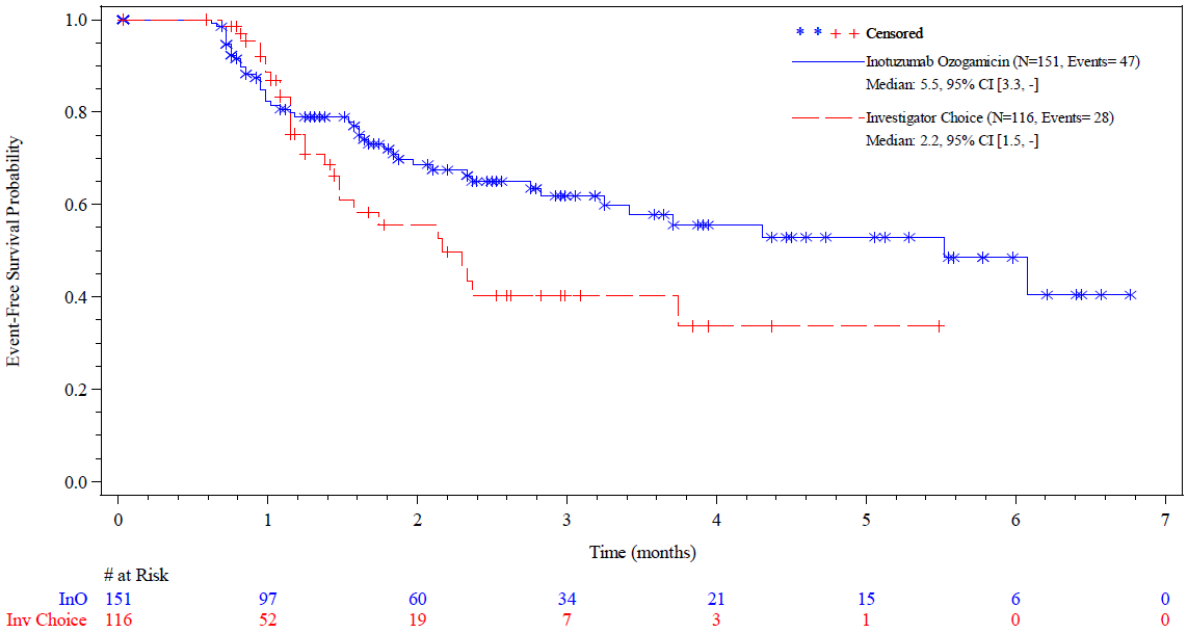


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Appetitlosigkeit MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

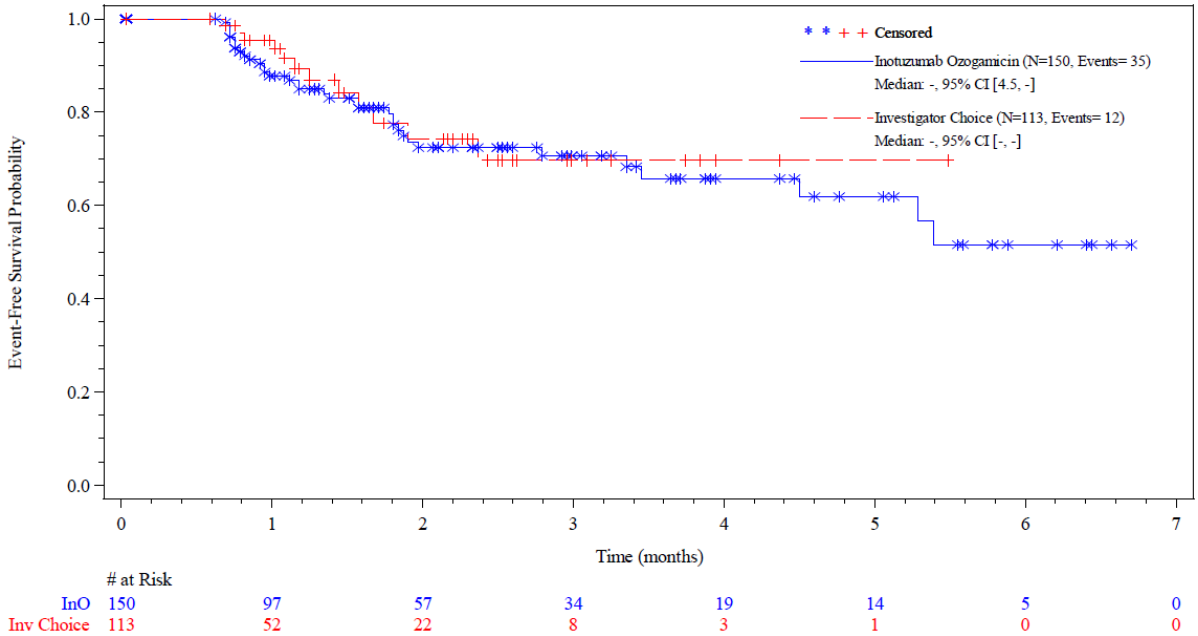


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Obstipation MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

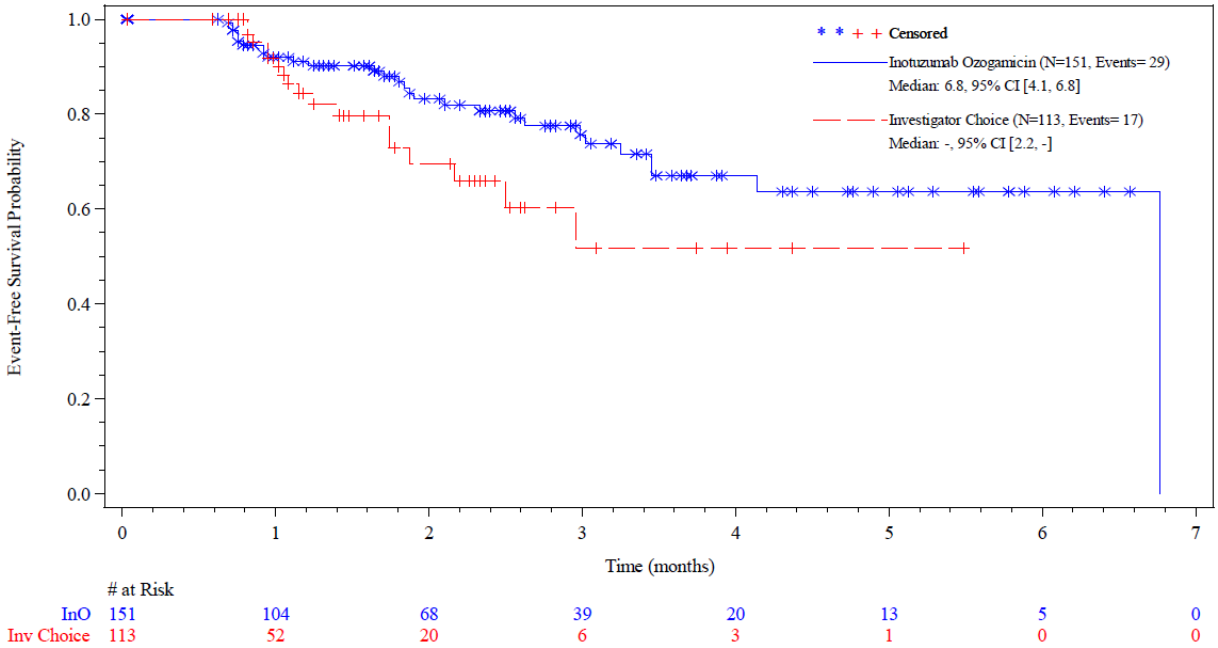


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Diarrhö MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen auf keiner Symptomskala statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies trifft sowohl für die Hauptanalyse mit einer MID von 10, als auch für die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 5 zu. Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 5 auf wurde Anraten des G-BA als Sensitivitätsanalyse dargestellt (35) und berücksichtigt ebenfalls die von Osboa *et al.* angegebene Spanne der MID von 5 bis 10 (65).

Auf die Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die jeweiligen acht krankheitsspezifischen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsspezifische Symptomatik EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderungen zum Ausgangswert (MMRM-Analyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**			**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**			**Gruppenunterschied[c] MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Ausgangswert N | MW (SE)	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)[b]**	**Ausgangswert N | MW (SE)**	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)[b]**	
Müdigkeit/Fatigue							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 40,84 (2,08)	108 | 37,45 (2,44)	-0,33 (2,66)	116 | 40,23 (2,46)	71 | 41,55 (2,74)	5,73 (3,27)	-4,4 [-10,8; 2,0]; p = 0,1789
Übelkeit/Erbrechen							
PRO-Evaluable Population[d]	151 |9,93 (1,44)	108 | 10,80 (1,80)	-0,17 (2,33)	116 | 9,77 (1,47)	71 | 13,15 (2,03)	3,49 (2,43)	-1,6 [-6,0; 2,7]; p = 0,4578
Schmerzen							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 28,15 (2,46)	108 | 24,54 (2,58)	-1,98 (2,88)	116 | 32,04 (2,91)	71 | 23,24 (3,04)	-7,26 (3,75)	-0,7 [-7,3; 6,0]; p = 0,8428
Dyspnoe							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 20,53 (2,34)	108 | 16,67 (2,30)	-2,31 (3,09)	116 | 22,13 (2,55)	71 | 21,13 (3,29)	0,54 (3,95)	-4,7 [-10,8; 1,4]; p = 0,1281
Schlaflosigkeit							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 30,91 (2,24)	108 | 31,48 (2,77)	-2,31 (3,09)	116 | 29,89 (2,63)	71 | 27,70 (3,27)	0,00 (3,91)	-1,7 [-8,7; 5,2]; p = 0,6207

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin			Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]			Gruppenunterschied[c] MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]
	Ausgangswert N | MW (SE)	Endwert N | MW (SE)	Δ (SE)[b]	Ausgangswert N | MW (SE)	Endwert N | MW (SE)	Δ (SE)[b]	
Appetitlosigkeit							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 20,97 (2,31)	108 | 20,37 (2,73)	-1,32 (3,54)	116 | 21,84 (2,62)	71 | 29,11 (3,89)	11,83 (4,41)	-8,7 [-16,0; -1,4]; p = 0,0193
Obstipation							
PRO-Evaluable Population[d]	150 | 12,44 (1,74)	108 | 13,58 (2,36)	2,64 (2,60)	113 | 13,27 (2,08)	71 | 12,21 (2,86)	-0,54 (2,71)	1,4 [-4,4; 7,3]; p = 0,6249
Diarrhö							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 9,49 (1,48)	108 | 9,57 (1,86)	2,31 (1,89)	113 | 8,55 (1,56)	71 | 11,27 (2,58)	3,76 (3,35)	-3,0 [-7,2; 1,1]; p = 0,1534

Quelle: (82)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Veränderung zur *Baseline*: Differenz Endwert (*End of Treatment)* - Ausgangwert (*Baseline*, Zyklus 1 Tag 1)
c: Analyse basiert auf einer MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und *Baseline*
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MXN: Mitoxantron; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SE: Standardfehler

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Symptomenskalen zeigt sich in der MMRM-Analyse für das Symptom *Appetitlosigkeit* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [MWD (95 %-KI): -8,7 (-16,0 - (-1,4)); p = 0,0193]. Die Beurteilung der klinischen Relevanz kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, da Angaben, ab wann Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen klinische Relevanz erreichen, nicht vorliegen. Hinsichtlich der anderen Symptomskalen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Definition Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. *EQ-5D VAS* Der EQ-5D ist ein Fragebogen zur allgemeinen Lebensqualität, mit dem die Patienten selbst ihren Gesundheitszustand evaluieren können. Dieser umfasst fünf verschiedene Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Depressionen). Mit Hilfe der EQ-5D VAS können die Patienten ihren individuellen Gesundheitszustandes mittels einer 100 Punkte-Skala bewerten. Dabei stellt ein Wert von 0 den schlechtmöglichsten, ein Wert von 100 hingegen den bestmöglichen Gesundheitszustand dar. Positive Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes an. Datenerhebung Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), zu jedem weiteren Zyklusbeginn sowie zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite ausgefüllt. Datenanalyse Die Analyse des allgemeinen Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS erfolgte auf Basis der *PRO-Evaluable*-Population, definiert als alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung der VAS zur *Baseline* als auch mindestens eine Bewertung *Post-Baseline* vorlag. Die Primäranalyse erfolgte mittels MMRM-Analyse. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte der EQ-5D VAS als Kovariaten. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die • Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1/2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS von mindestens 7 Punkten ist als klinisch relevant anzusehen (86). • Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte des EORTC QLQ-C30 als Kovariaten. Als Analyse auf Basis des MMRM wird o die Veränderungen zum Ausgangswert mit ▪ den Mittelwerten inklusive Standardfehler (SE), ▪ der Differenz (Δ) Endwert (EOT) - Ausgangswert (*Baseline*) inklusive SE ▪ und der MWD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Sensitivitätsanalyse • Zeit bis zur Verschlechterung anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung anhand einer MID von 10 oder 12 (35). Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt.
Quelle: (66, 80) EOT: *End of Treatment*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference;* MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MWD: Mittelwertdifferenz; PRO: *Patient-Reported Outcomes;* SE: Standardfehler; TTD*: Time to Deterioration*	

*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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität anhand der EQ-5D VAS 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
INO-VATE ALL						
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Symptome erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten, bei denen mindestens eine Bewertung zur *Baseline* als auch eine Bewertung *Post-Baseline* vorlag. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu der Studie INO-VATE ALL beschreiben die Ergebnisse dieses Endpunktes transparent und übereinstimmend. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen wurde in den Studienunterlagen transparent berichtet. Durch die reduzierte Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse Angaben zu diesem Endpunkt machten (Tabelle 4-48), ist eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunktes nicht auszuschließen. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der geringen Anzahl von Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Datenanalyse als *hoch* eingestuft.

Rücklaufquoten der EQ-5D VAS

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung der EQ-5D VAS zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-48 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen Mittels der *PRO-Evaluable*-Population. Diese umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung zur *Baseline* als auch eine Bewertung *Post-Baseline* vorliegt. Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der VAS ist das Vorliegen einer Messung von ebendieser. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der *PRO-Evaluable*-Population. Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde für jeden Erhebungszeitpunkt ermittelt (Tabelle 4-48).

Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde für jeden Erhebungszeitpunkt ermittelt (Tabelle 4-48). Der Rücklauf der Fragebögen war im Inotuzumab Ozogamicin-Arm zu allen Zeitpunkten, außer EOT, höher als 70 %. Die Rücklaufquoten im Kontrollarm waren deutlich geringer.

Tabelle 4-48: Anteil der Patienten mit Bewertung der EQ-5D VAS in der Studie INOVATE ALL (ITT-Population)

Zeitintervall	**Inotuzumab Ozogamicin**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**
	Anteil der Patienten, welche die Frage beantwortet haben **n/N[b] (%)**	**Anteil der Patienten, welche die Frage beantwortet haben** **n/N[b] (%)**
Baseline (Zyklus 1)	149/164 (90,9)	113/162 (75,8)
Zyklus 2	115/129 (89,1)	23/30 (76,7)
Zyklus 3	75/87 (86,2)	4/7 (57,1)
Zyklus 4	42/45 (93,3)	1/2 (50,0)
Zyklus 5	22/29 (75,9)	-
Zyklus 6	12/16 (75,0)	-
EOT	107/164 (65,2)	70/157 (44,6)

Quelle:(66)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Anzahl der Patienten, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben (Patienten unter Risiko).

Ara-C: Cytarabin; EOT: *End of Treatment*; EQ-5D VAS: *Visual Analog Scale* des EuroQol (EQ-5D) Fragebogens; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; ITT: *Intention to Treat*; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse

Im Folgenden werden die Auswertungen der EQ-5D VAS anhand der Zeit bis zur Verschlechterung sowie ergänzend anhand der Veränderung zum Ausgangswert mittels MMRM-Analyse für beide Behandlungsarme dargestellt. Für die Ergebniszeit-Analyse wird eine MID von mindestens 7 als klinisch relevante Verschlechterung erachtet (86). Zudem werden Sensitivitätsanalysen zu den MID 10 und 12 präsentiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 7

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
PRO-Evaluable Population[d]	40/149 (26,8)	6,1 [3,7; n. e.]	23/113 (20,4)	2,8 [1,7; n. e.]	0,651 [0,381; 1,111]; p = 0,1128

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Bewertung des Parameters
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten der Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

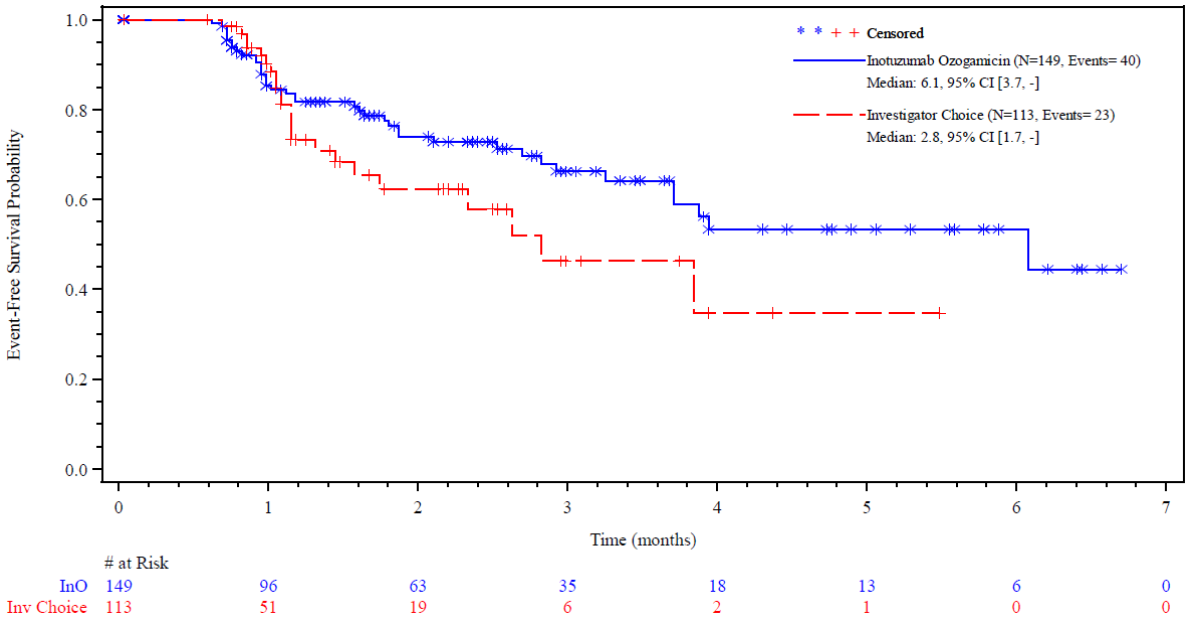


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle (66)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10 und 12 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
MID 10					
PRO-Evaluable Population[d]	37/149 (24,8)	6,1 [3,7; n. e.]	21/113 (18,6)	2,8 [1,7; n. e]	0,631 [0,361; 1,106]; p = 0,1049
MID 12					
PRO-Evaluable Population[d]	20/149 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/113 (14,2)	3,8 [2,3; n. e.]	0,438 [0,217; 0,883]; p = 0,0178

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Bewertung des Parameters
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

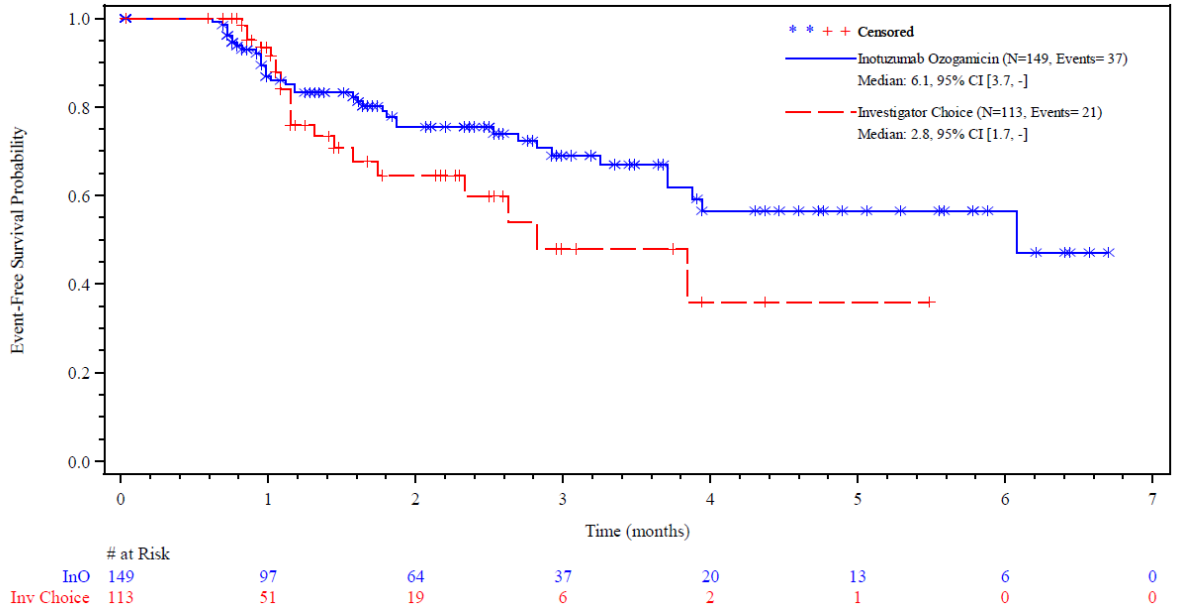


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 10 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)
Quelle(66)

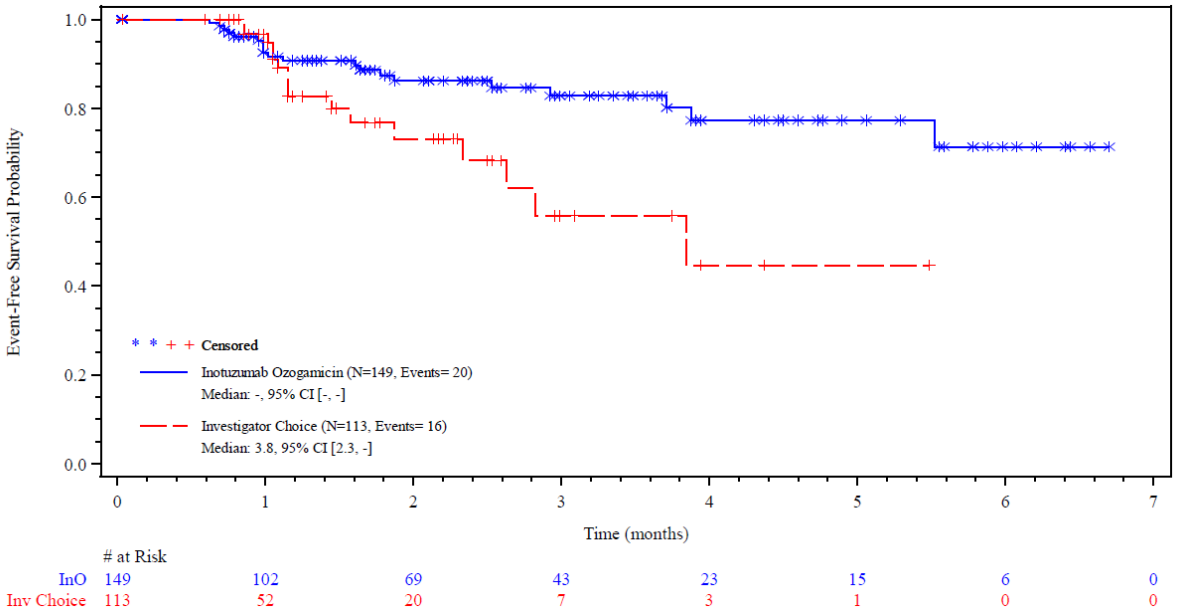


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS MID 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)
Quelle(66)

In den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 Punkte der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die naiven Verschlechterungsraten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm numerisch größer sind als im Kontrollarm. Es zeigt sich jedoch in der Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 12 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,438 (0,217 - 0,883); p = 0,0178). Anhand der Kaplan-Meier-Kurven ist auch bei einer MID von 7 oder 10 der positive Trend des Inotuzumab Ozogamicin-Arms im Vergleich zum Kontrollarm ersichtlich (Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-29).

Die Sensitivitätsanalysen wurden auf Anraten des G-BA durchgeführt um die MID-Spanne zwischen 7 und 12 der EQ-5D VAS für Krebserkrankungen abzubilden (35, 86).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderungen zum Ausgangswert (MMRM-Analyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**			**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**			**Gruppen-unterschied[c] MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Ausgangs-wert N | MW (SE)	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)[b]**	**Ausgangs wert N | MW (SE)**	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)**	
EQ-5D VAS							
PRO-Evaluable Population[d]	149 | 59,79 (2,12)	107 | 65,38 (2,33)	4,62 (2,38)	113 | 62,27 (2,03)	70 | 61,37 (2,63)	-0,52 (2,88)	4,6 [-1,2; 10,4]; p = 0,1172

Quelle:(82)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Veränderung zur *Baseline*: Differenz Endwert (*End of Treatment)* - Ausgangwert (*Baseline*, Zyklus 1 Tag 1)
c: MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und *Baseline*
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MXN: Mitoxantron; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SE: Standardfehler

Bezüglich der EQ-5D VAS zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
INO-VATE ALL	Definition Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. *EORTC QLQ-C30* Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen enthält, neben den Fragen zur Evaluierung der spezifischen Symptomatik von Krebspatienten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4), auch Fragen zu der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Dabei beinhaltet der Fragebogen neben den Symptomskalen auch fünf Funktionsskalen zur Bewertung der *körperlichen Funktion*, *Rollenfunktion* sowie zur *emotionalen*, *kognitiven* und *sozialen Funktion*. Des Weiteren beinhaltet der EORTC QLQ-C30 Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus sowie zu finanziellen Schwierigkeiten der Patienten. Die Werte der einzelnen Skalen liegen zwischen 0 und 100. Ein geringer Wert impliziert dabei eine schlechte, ein hohen Wert eine gute Lebensqualität. Positive Veränderungen vom Ausgangswert zeigen eine Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität an.

Studie	Operationalisierung
	Datenerhebung Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn (am ersten Tag des ersten Therapiezyklus), zu jedem weiteren Zyklusbeginn sowie zu Studienende (bzw. bei Studienabbruch) vor der Abschlussvisite ausgefüllt. Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskala des EORTC QLQ-C30 erfolgte auf Basis der *PRO-Evaluable*-Population, definiert als alle Patienten, bei denen die Bewertung eines Fragebogens zur *Baseline* und mindestens eines weiteren Fragebogens nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag. Die Analyse erfolgte basierend auf klinischen Relevanzschwellen und es wird die • Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung inklusive 95 %-KI, des HR inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert, berechnet mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells, stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), nach dem *Salvage*-Status der Patienten (*Salvage* 1/2) und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre), präsentiert. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. In der TTD-Analyse gilt eine Verschlechterung der Symptomatik von mindestens 5 bis 10 Punkten als klinisch relevant (65). Aus diesem Grund wird die Hauptanalyse mit einer MID von 10 durchgeführt (35). • Ergänzend wurde eine MMRM-Analyse berechnet. Dabei galten die Behandlung, die Behandlungszeit, die *Treatment by Time*-Interaktion und die Ausgangswerte des EORTC QLQ-C30 als Kovariaten. Als Analyse auf Basis des MMRM wird o die Veränderungen zum Ausgangswert mit ▪ den Mittelwerten inklusive Standardfehler (SE), ▪ der Differenz (Δ) Endwert (EOT) - Ausgangswert (*Baseline*) inklusive SE ▪ und der MWD mit SE, 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. *Sensitivitätsanalyse* • Zeit bis zur Verschlechterung anhand der medianen Zeit bis zur Verschlechterung mit einer MID von 5 (35). Die Analyse wurde anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt.
Quelle: (66, 81, 82) EORTC QLQ-C30*: European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire*; EOT: *End of Treatment*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PRO: *Patient-Reported Outcomes*; MID: *Minimal Important Difference*; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement*; MWD: Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; TTD: *Time to Deterioration*	

*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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Messinstrumentes EORTC QLQ-C30 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**
INO-VATE ALL						
EORTC QLQ-C30	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verblindung der Endpunkterheber

Die krankheitsspezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der krankheitsspezifischen Symptome erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten, bei denen die Bewertung eines Fragebogens zur *Baseline* und mindestens eines weiteren Fragebogens nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass durch diese Auswertung das ITT-Prinzip durchbrochen wird. Daher ist anzunehmen, dass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu der Studie INO-VATE ALL beschreiben die Ergebnisse dieses Endpunktes transparent und übereinstimmend. Die Ergebnisse wurden noch nicht publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen wurde in den Studienunterlagen transparent berichtet. Durch die reduzierte Anzahl an Patienten im Kontrollarm, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse Angaben zu diesem Endpunkt machten (Tabelle 4-42), ist eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunktes nicht auszuschließen. Weitere Hinweise auf sonstige Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen, liegen nicht vor.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der geringen Anzahl von Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Datenanalyse als *hoch* eingestuft.

Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-42 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen anhand der *PRO-Evaluable*-Population. Diese umfasst alle Patienten, bei denen sowohl eine Bewertung des Fragebogens zur *Baseline* als auch eine Bewertung *Post-Baseline* vorliegt. Die Voraussetzung für die Berechnung der Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen *Scores* ist das Vorliegen einer Messung von ebendiesem. Damit entspricht die ITT-Population für diese Analysen der *PRO-Evaluable*-Population. Die Rücklaufquote der Fragebögen wurde für jeden Erhebungszeitpunkt ermittelt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4, Tabelle 4-42).

Im Folgenden werden die fünf Funktionsskalen zur Bewertung der *körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen, kognitiven* und *sozialen Funktion* sowie die *Scores* zu *finanziellen Schwierigkeiten* und des *globalen Gesundheitsstatus* anhand der Zeit bis zur Verschlechterung sowie ergänzend anhand der Veränderung der EORTC QLQ-C30-Werte zum Ausgangswert mittels MMRM-Analysen für beide Behandlungsarme dargestellt. Für die Ergebniszeit-Analyse wird eine MID von mindestens 5 bis 10 als klinisch relevante Verschlechterung erachtet (65). Aus diesem Grund werden Analysen sowohl mit einer MID von 10 als Hauptanalyse als auch von 5 als Sensitivitätsanalyse präsentiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 10

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Globaler Gesundheitsstatus					
PRO-Evaluable Population[d]	50/151 (33,1)	4,9 [3,0; 6,8]	24/113 (21,2)	3,8 [1,6; 5,5]	0,837 [0,501; 1,400]; p = 0,4962

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Körperliche Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	52/151 (34,4)	5,5 [2,9; 6,8]	28/116 (24,1)	2,4 [1,5; 3,4]	0,784 [0,488; 1,260]; p = 0,3118
Rollenfunktion					
PRO-Evaluable Population[d]	54/151 (35,8)	3,4 [2,5; n. e.]	33/116 (28,4)	2,2 [1,4; 3,0]	0,679 [0,433; 1,066]; p = 0,0889
Emotionale Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	38/151 (25,2)	6,1 [4,5; 6,8]	16/113 (14,2)	n. e. [1,9; n. e.]	0,699 [0,377; 1,293]; p = 0,2492
Kognitive Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	42/151 (27,8)	4,7 [3,4; n. e.]	19/113 (16,8)	2,5 [1,6; n. e.]	0,800 [0,454; 1,408]; p = 0,4358
Soziale Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	50/151 (33,1)	3,7 [2,6; 6,9]	24/113 (21,2)	2,3 [1,6; n. e.]	0,786 [0,474; 1,303]; p = 0,3465
Finanzielle Schwierigkeiten					
PRO-Evaluable Population[d]	36/151 (23,8)	6,9 [6,2; 6,9]	16/112 (14,3)	n. e. [2,4; n. e.]	0,825 [0,447; 1,524]; p = 0,5373

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung des jeweiligen EORTC QLQ-C30 Parameters ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Untersuchung des Parameters.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten der Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

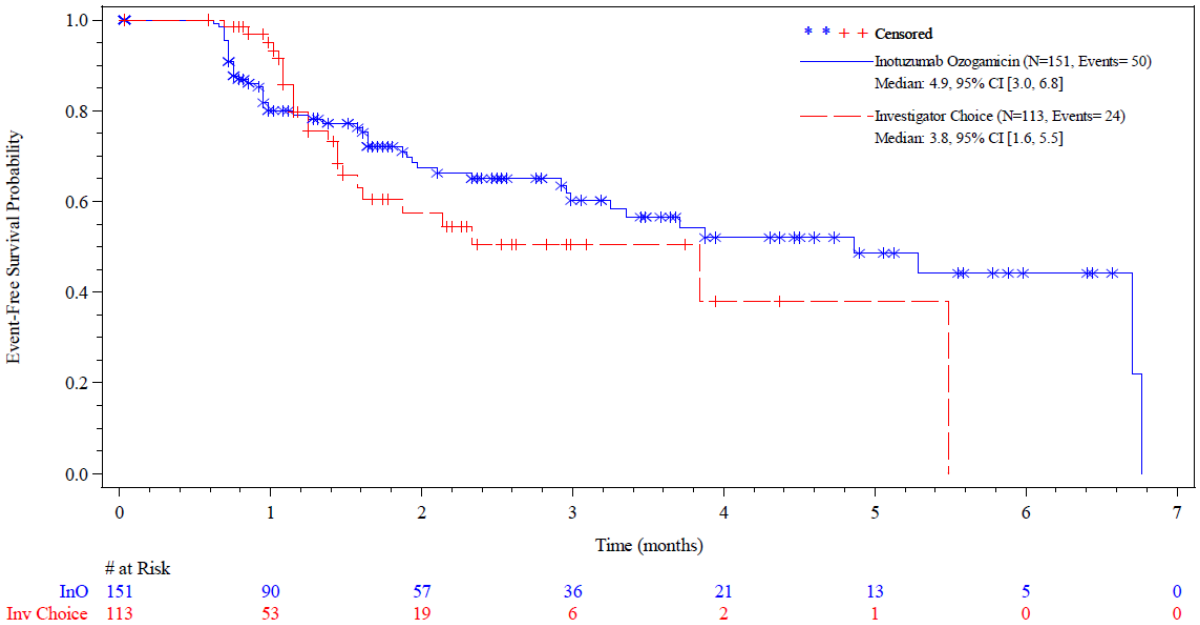


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Globaler Gesundheitsstatus MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

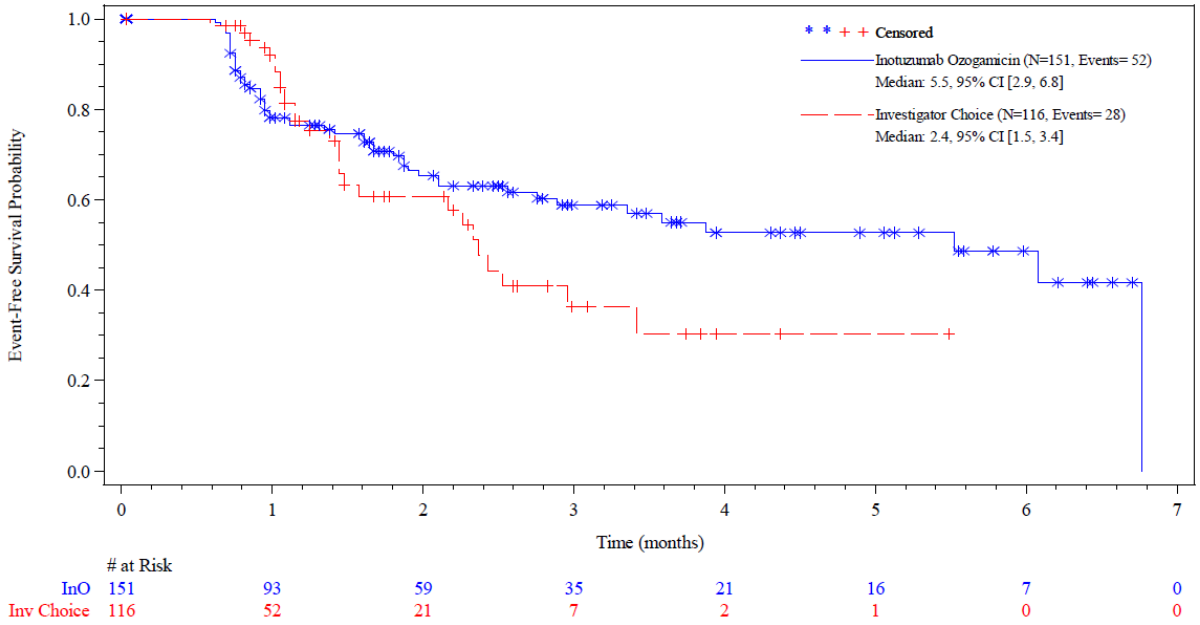


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Körperliche Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

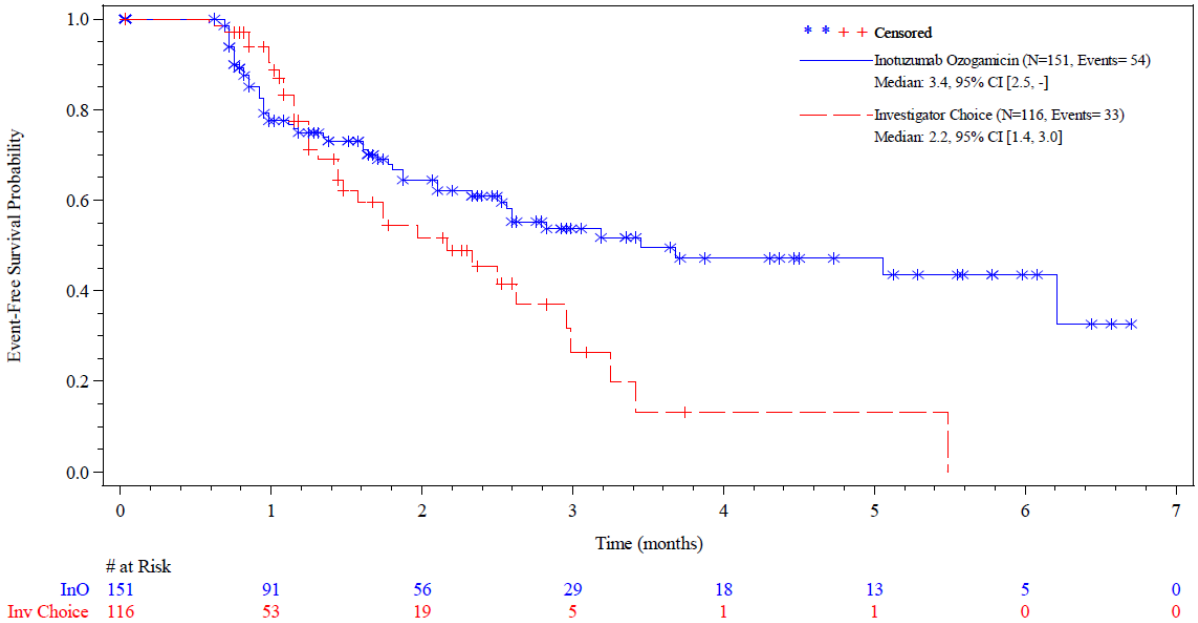


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Rollenfunktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

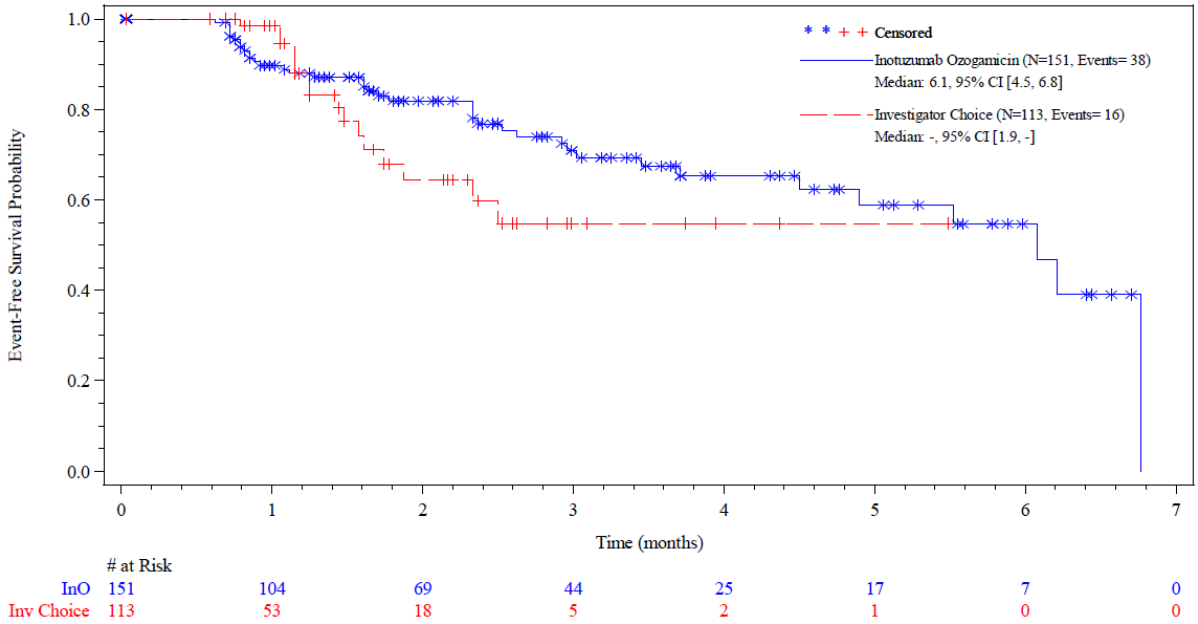


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

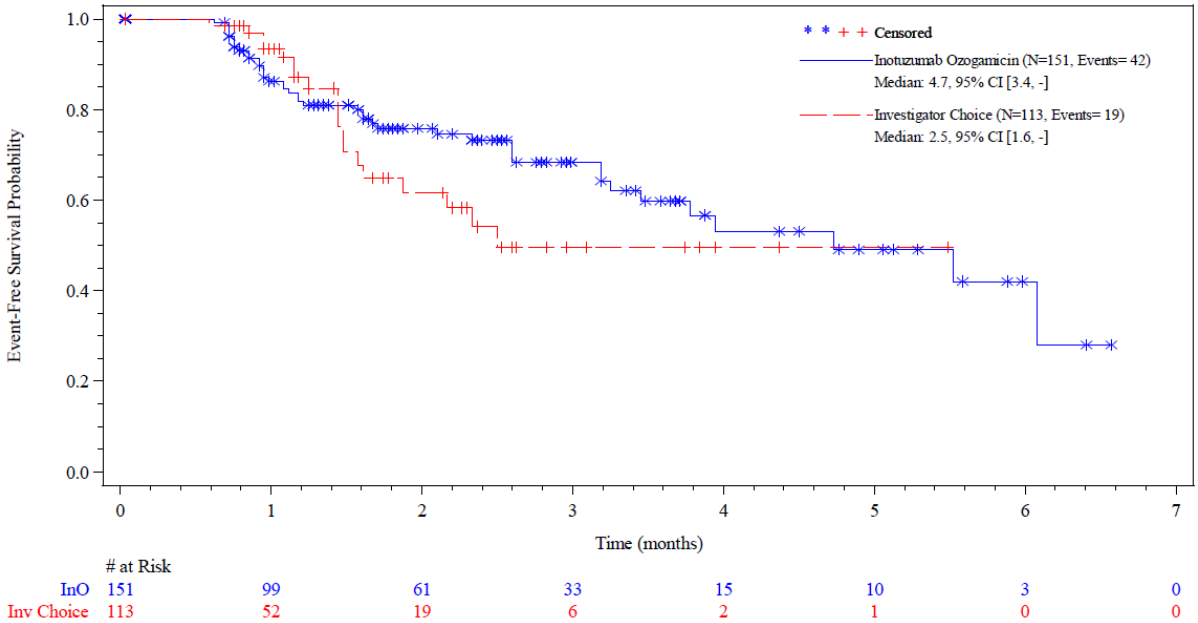


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Kognitive Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

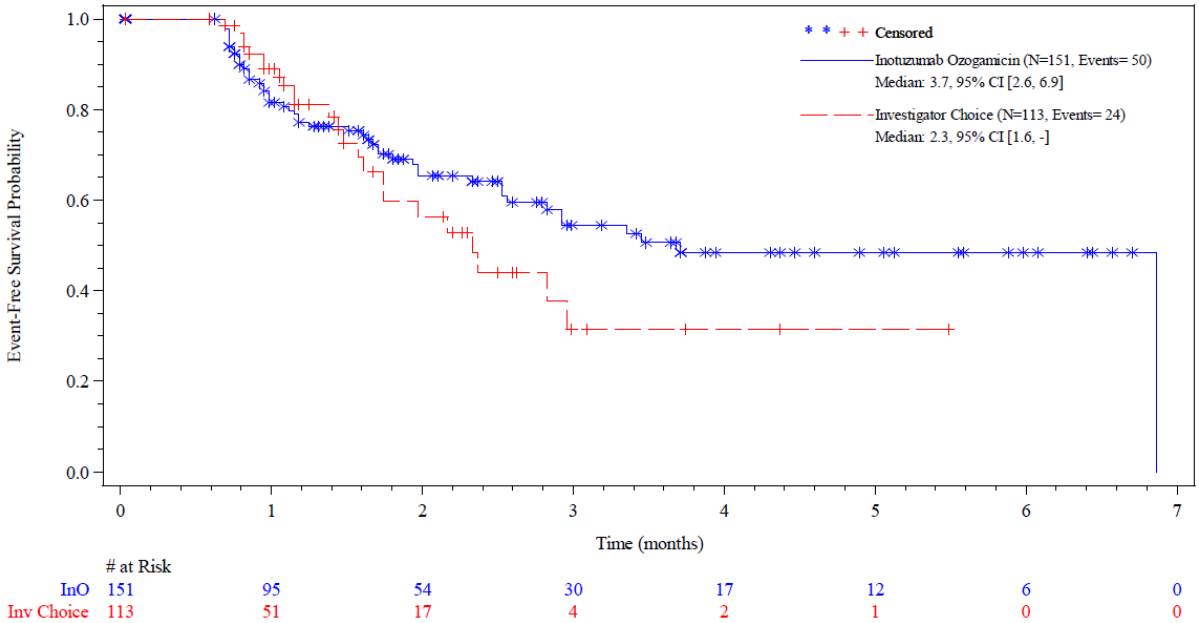


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Soziale Funktion MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

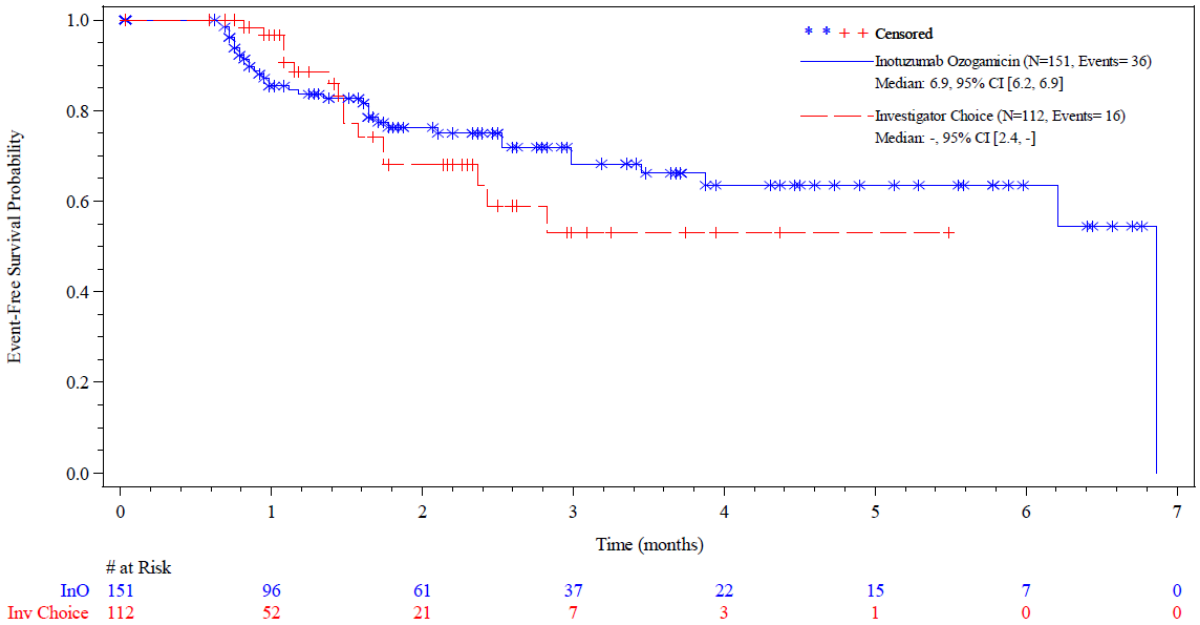


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zeit bis zur Verschlechterung MID 5 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Globaler Gesundheitsstatus					
PRO-Evaluable Population[d]	65/151 (43,0)	2,9 [1,8; 3,9]	33/113 (29,2)	1,9 [1,4; 3,8]	0,949 [0,615; 1,464]; p = 0,8102
Körperliche Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	74/151 (49,0)	1,9 [1,6; 3,4]	33/116 (28,4)	1,8 [1,4; 2,5]	1,054 [0,690; 1,610]; p = 0,8077
Rollenfunktion					
PRO-Evaluable Population[d]	54/151 (35,8)	3,4 [2,5; n. e.]	33/116 (28,4)	2,2 [1,4; 3,0]	0,679 [0,433; 1,066]; p = 0,0889

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Emotionale Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	55/151 (36,4)	3,7 [2,5; 6,2]	25/113 (22,1)	2,5 [1,6; n. e.]	0,744 [0,454; 1,219]; p = 0,2349
Kognitive Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	42/151 (27,8)	4,7 [3,4; n. e.]	19/113 (16,8)	2,5 [1,6; n. e.]	0,800 [0,454; 1,408]; p = 0,4358
Soziale Funktion					
PRO-Evaluable Population[d]	50/151 (33,1)	3,7 [2,6; 6,9]	24/113 (21,2)	2,3 [1,6; n. e.]	0,786 [0,474; 1,303]; p = 0,3465
Finanzielle Schwierigkeiten					
PRO-Evaluable Population[d]	36/151 (23,8)	6,9 [6,2; 6,9]	16/112 (14,3)	n. e. [2,4; n. e.]	0,825 [0,447; 1,524]; p = 0,5373

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung des jeweiligen EORTC QLQ-C30 Parameters ist definiert als Zeitpunkt der *Baseline* Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber der *Baseline* von mindestens der MID plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum der letzten verfügbaren Untersuchung des Parameters.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten der Verschlechterung wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); PRO: *Patient-Reported Outcome*

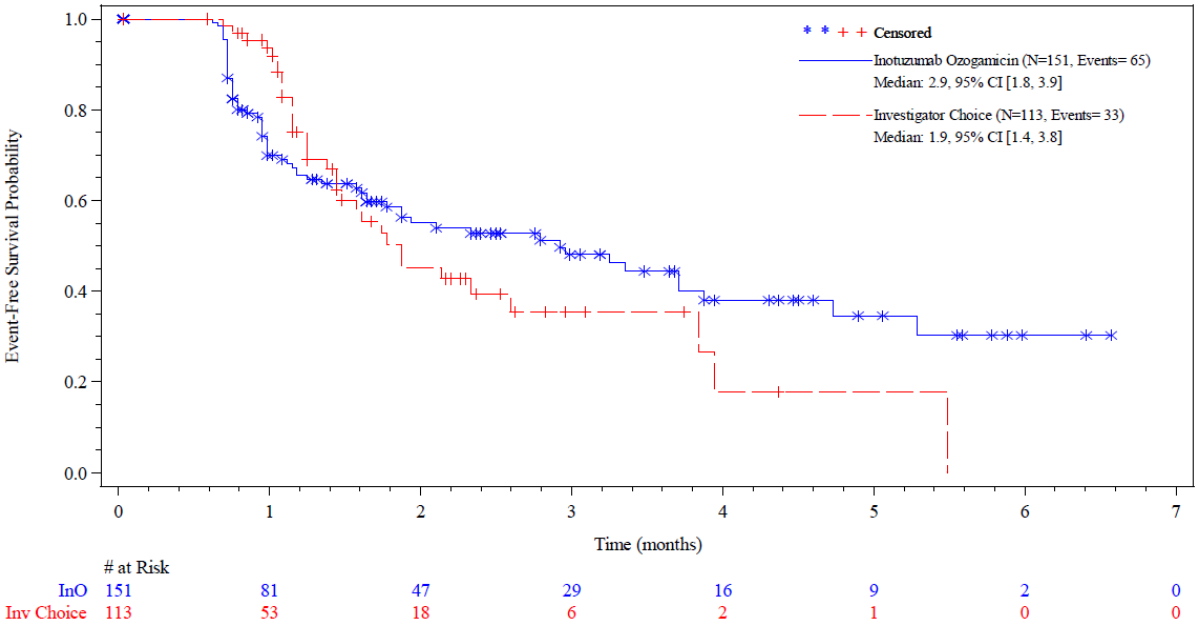


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Globaler Gesundheitsstatus MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

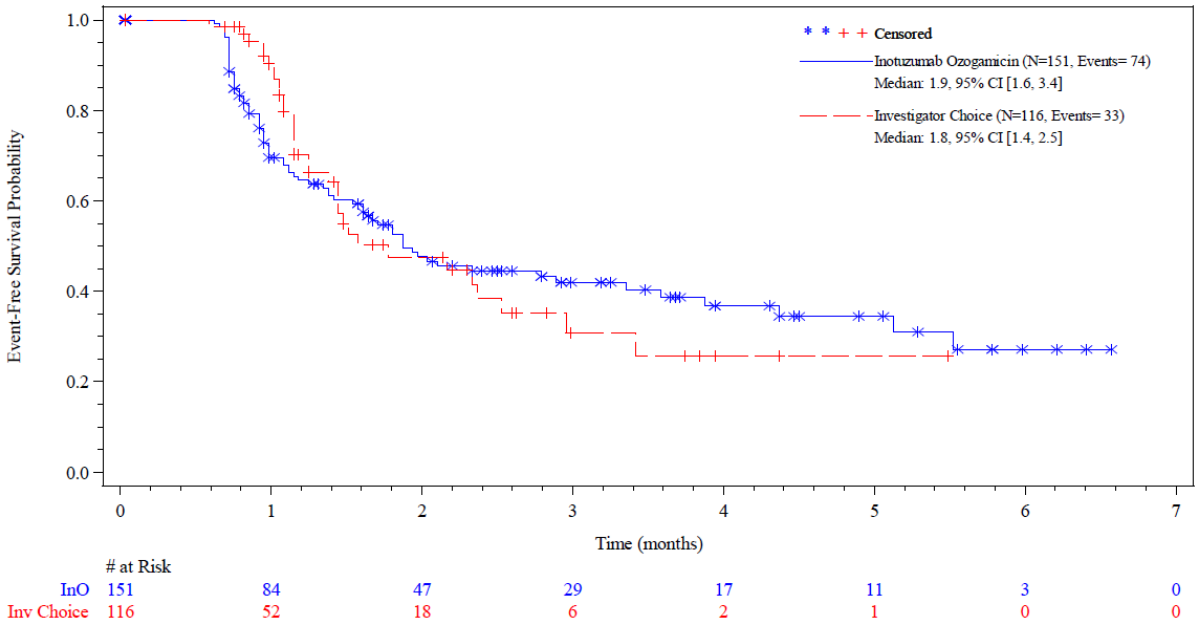


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Körperliche Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

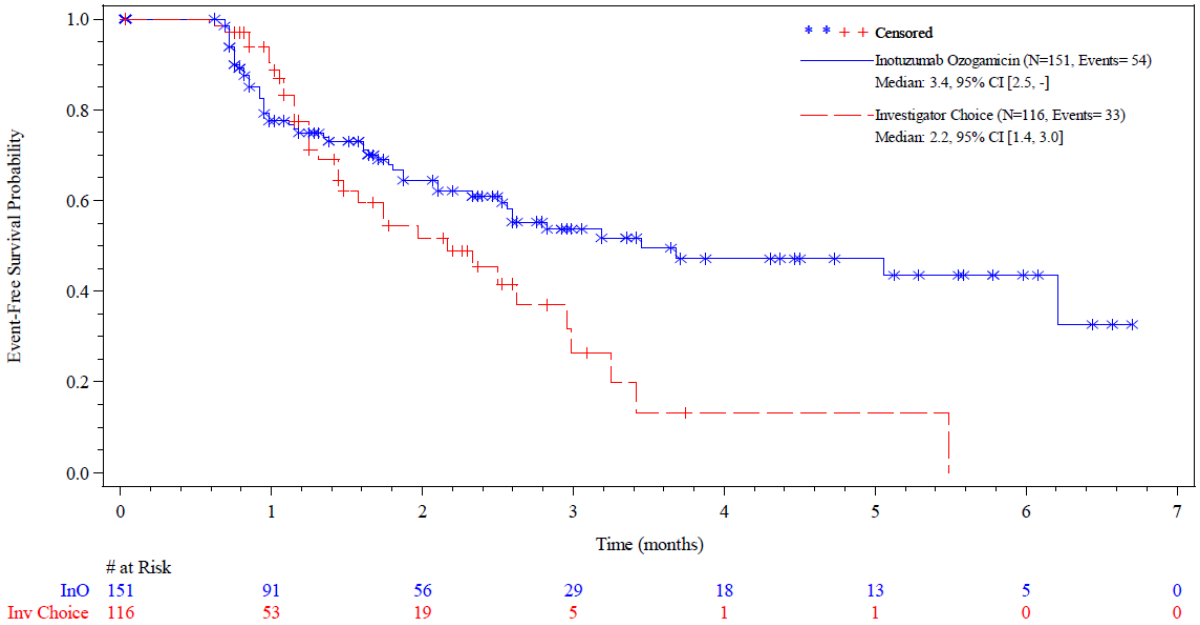


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Rollenfunktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

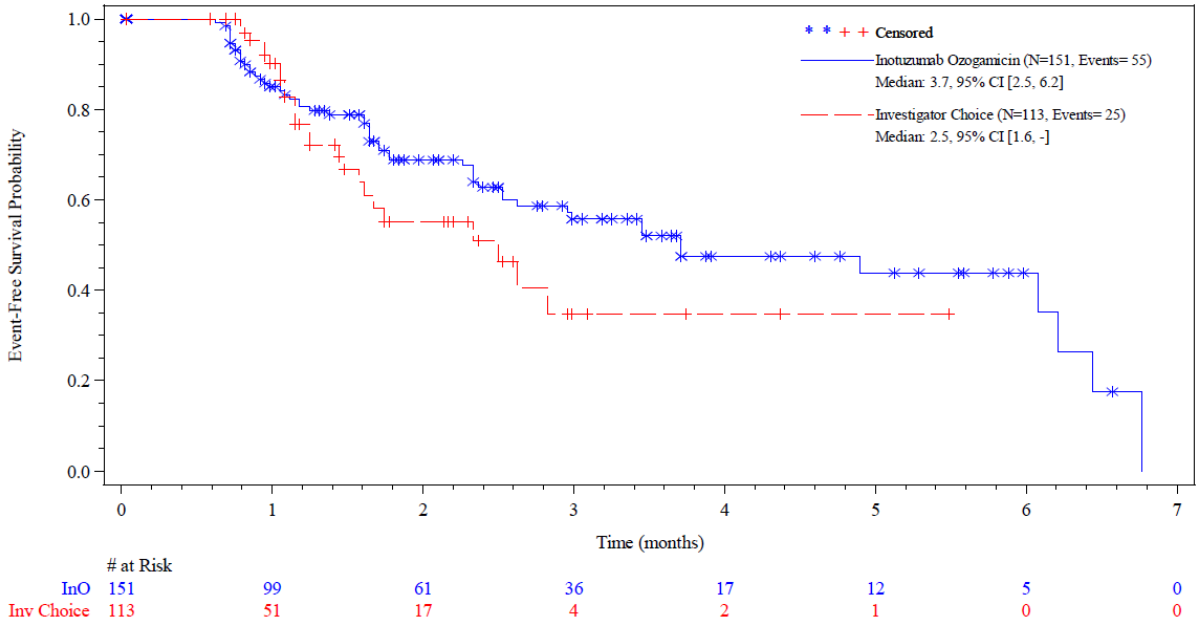


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Emotionale Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

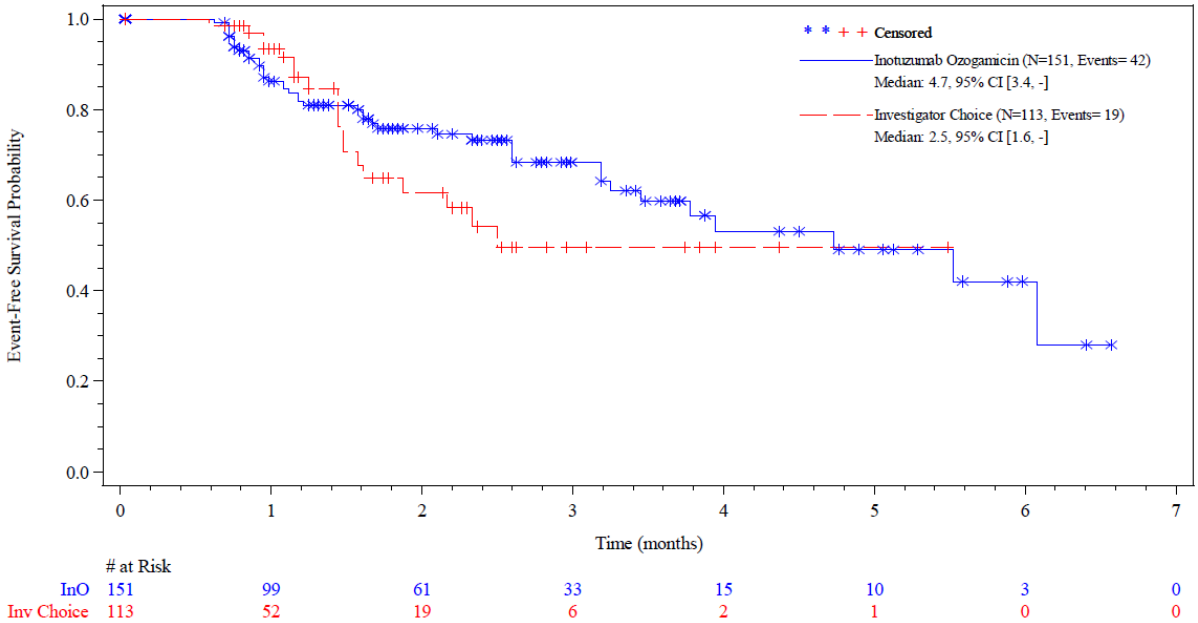


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Kognitive Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

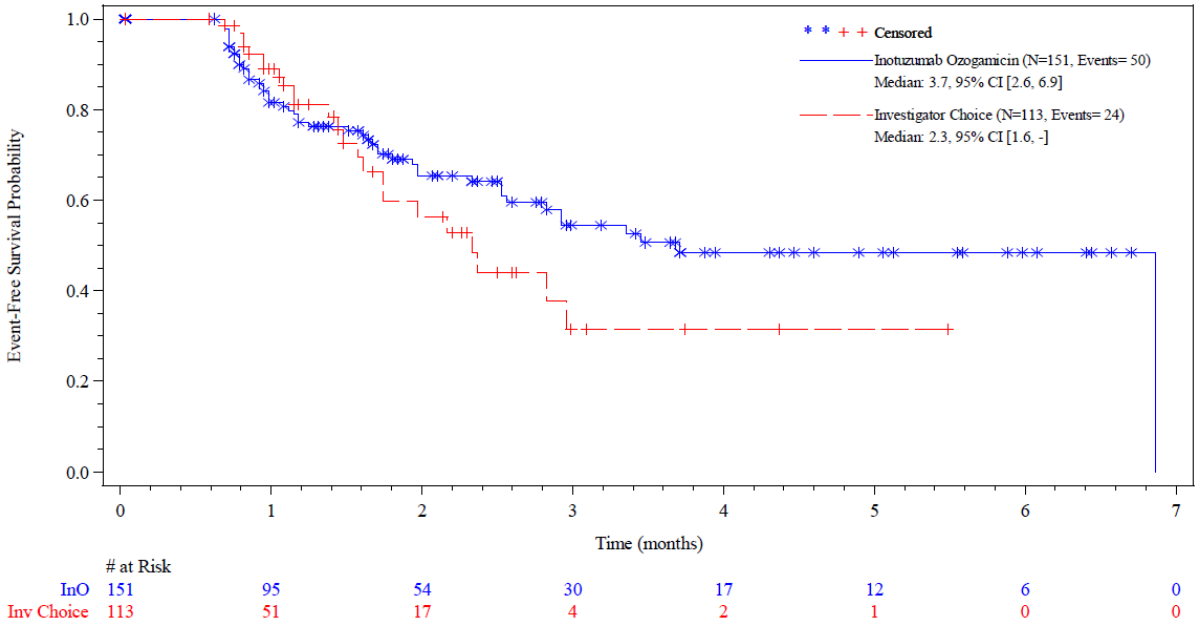


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Soziale Funktion MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

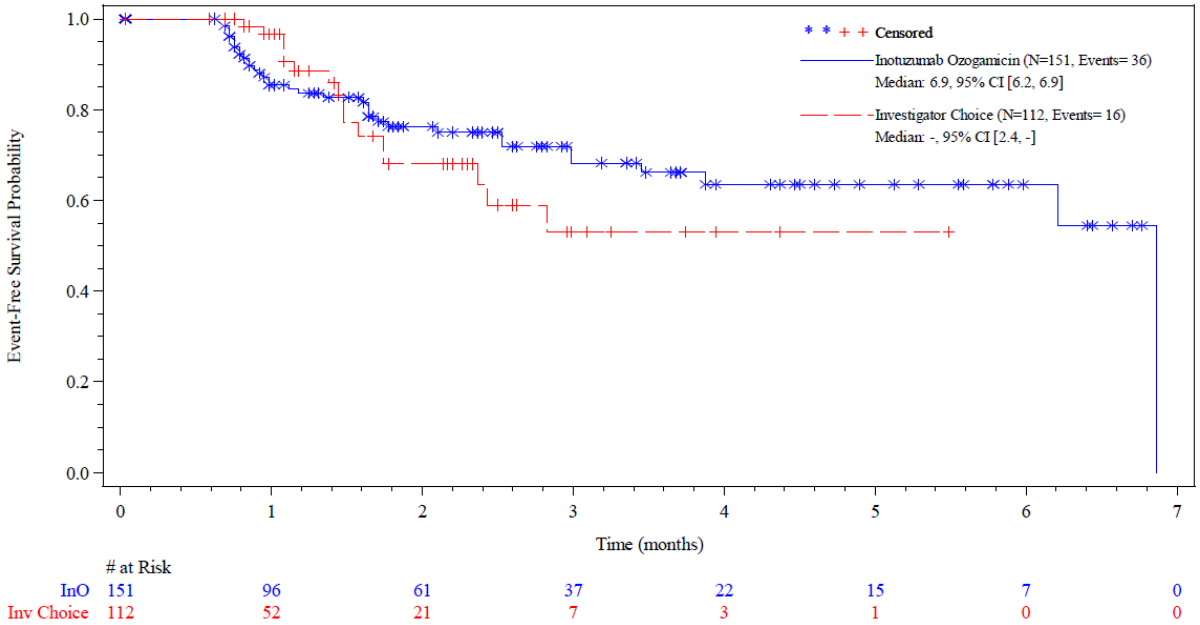


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30: *Finanzielle Schwierigkeiten MID 5* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalyse)

Quelle (66)

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen weder bezüglich der Funktionsskalen, noch bezüglich des globalen Gesundheitsstatus oder der finanziellen Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies trifft sowohl für die Hauptanalyse mit einer MID von 10 als auch für die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 5 zu. Die Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 5 wurde auf Anraten des G-BA als Sensitivitätsanalyse dargestellt (35) und berücksichtigt ebenfalls die von Osboa *et al.* angegebene Spanne der MID von 5 bis 10 (65).

Die Ergebnisse der Funktionsskalen zeigen jedoch numerische Vorteile zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin - es dauert im Mittel länger bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität unter Inotuzumab Ozogamicin-Therapie als unter Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes - wobei die Funktionsskala *Körperliche Funktion* (MID 10) nur einen minimalen Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin aufzeigt.

Auf die Tabelle 4-54 folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für den globalen Gesundheitsstatus, den jeweiligen fünf Funktionsskalen und der Skala zu den finanziellen Schwierigkeiten, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus und finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Veränderung zum Ausgangswert (MMRM-Analyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**			**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**			**Gruppenunterschied[c] MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Ausgangswert N | MW (SE)	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)[b]**	**Ausgangswert N | MW (SE)**	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)**	
Globaler Gesundheitsstatus							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 56,51 (2,06)	107 | 60,12 (2,35)	0,00 (2,83)	113 | 55,24 (2,18)	71 | 55,28 (2,48)	-0,40 (3,28)	4,3 [-1,7; 10,3]; p = 0,1572
Körperliche Funktion							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 73,69 (1,78)	108 | 74,57 (2,29)	-3,38 (2,03)	116 | 73,48 (2,08)	71 | 69,86 (2,73)	-8,17 (2,67)	6,9 [1,4; 12,3]; p = 0,0139
Rollenfunktion							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 57,17 (2,67)	108 | 59,57 (3,04)	1,32 (3,59)	116 | 62,36 (2,97)	71 | 53,52 (3,93)	-12,37 (4,09)	11,4 [3,2; 19,5]; p = 0,0065
Emotionale Funktion							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 72,63 (1,55)	108 | 73,43 (2,02)	-0,91 (1,80)	113 | 71,88(2,38)	71 | 77,50 (2,12)	4,35 (2,96)	-2,3 [-6,9; 2,3]; p = 0,3307
Kognitive Funktion							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 82,01 (1,68)	108 | 82,72 (1,83)	0,83 (1,82)	113 | 78,61(2,31)	71 | 82,86 (2,11)	0,54 (2,89)	2,8 [-1,4; 7,0]; p = 0,1904
Soziale Funktion							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 62,03 (2,52)	108 | 66,36 (3,07)	1,82 (2,84)	113 | 55,16 (3,17)	71 | 54,46 (3,97)	-2,15 (4,78)	8,4 [0,7; 16,1]; p = 0,0336

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**			**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**			**Gruppenunterschied[c] MWD [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	Ausgangswert N | MW (SE)	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)[b]**	**Ausgangswert N | MW (SE)**	**Endwert N | MW (SE)**	**Δ (SE)**	
Finanzielle Schwierigkeiten							
PRO-Evaluable Population[d]	151 | 31,35 (2,75)	108 | 34,88 (3,52)	0,33 (3,09)	112 | 39,58 (3,63)	71 | 37,09 (4,31)	2,19 (2,80)	-2,5 [-9,7; 4,7]; p = 0,4915

Quelle: (82)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Veränderung zur *Baseline*: Differenz Endwert (*End of Treatment)* - Ausgangwert (*Baseline,* Zyklus 1 Tag 1)
c: MMRM-Analyse mit den Kovariaten Behandlung, Zeit, Behandlung x Zeit Interaktion und *Baseline*
d: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben..

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measurement;* MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MXN: Mitoxantron; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; PRO: *Patient-Reported Outcome*, SE: Standardfehler

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigen sich in der MMRM-Analyse für die Subskalen *Körperliche Funktion*, *Rollenfunktion* und *soziale Funktion* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Die Beurteilung der klinischen Relevanz kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, da Angaben, ab wann Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen klinische Relevanz erreichen, nicht vorliegen. Es zeigen sich hinsichtlich der anderen Funktionsskalen, des globalen Gesundheitsstatus und der finanziellen Schwierigkeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen - RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung

INO-VATE ALL	Die Nebenwirkungen werden anhand des Auftretens von SUE, UE mit einem CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)-Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen und anhand des Auftretens von UE von besonderem Interesse bewertet. Dabei wurden die Nebenwirkungen anhand ihres Schweregrades nach CTCAE-Kriterien (Version 3.0) unterteilt in:
	• CTCAE-Schweregrad 1: geringfügige UE
	• CTCAE-Schweregrad 2: moderate UE
	• CTCAE-Schweregrad 3: Schwerwiegende UE, die medizinisch relevant ist
	• CTCAE-Schweregrad 4: lebensbedrohliche oder zur Behinderung führende UE
	• CTCAE-Schweregrad 5: Tod bedingt durch UE
	<u>Definitionen</u>
	SUE
	SUE umfassen unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führten, die lebensbedrohlich waren, die einer Hospitalisierung des Patienten bedurften, die mit einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung des Patienten einherging oder die einen Geburtsfehler hervorriefen.
	UE CTCAE Grad ≥ 3
	Diese UE schließen alle mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 ein. Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen (100).
	UE, die zum Therapieabbruch führen
	Diese schließen alle UE ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben. Hierzu konnte der Prüfarzt in der *Case Report Form* (CRF) des Patienten *Permanently Discontinued* vermerken (81).
	UE von besonderem Interesse
	Zu den UE von besonderem Interesse zählen:
	• Potenzielle VOD/SOS-Fälle
	• Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
	• Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
	• Potenzielle Hy's Law Fälle
	• Hospitalisierungen
	• UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC
	  o Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
	  o Infektionen und parasitäre Erkrankungen
	  o Untersuchungen
	  o Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
	  o Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
	  o Leber- und Gallenerkrankungen

Studie	Operationalisierung
	o Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes o Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums o Erkrankungen des Nervensystems o Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen o Gefäßerkrankungen o Herzerkrankungen o Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen o Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes o Psychiatrische Erkrankungen o Erkrankungen der Nieren und Harnwege o Augenerkrankungen o Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen) • UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3 o Krankheitsprogression o Pyrexie o Müdigkeit/Fatigue o Multiorganversagen o Schmerzen o Asthenie o Entzündungen der Schleimhäute o Katheter-assoziierte Infektionen o Brustschmerzen o Extravasation o Gangstörung o Hernien o Ödeme o periphere Ödeme o Xerose Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse als auch anhand der SOC gemäß MedDRA, wobei die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* nochmals detaillierter auf Basis der *Preferred Terms* ausgewertet wurde, da diese, im Gegensatz zu den *Preferred Terms* der anderen SOC, in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind. Somit wurden alle SOC berücksichtigt, in welchen während der Studie UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auftraten. <u>Datenerhebung</u> Der Erfassungszeitraum aller UE umfasst den gesamten Behandlungszeitraum ab dem ersten Tag der Studienmedikationsgabe bis insgesamt 42 Tage nach Erhalt der letzten Gabe der Studienmedikation. Zudem umfassen die UE alle VOD/SOS-Fälle, die innerhalb von 2 Jahren ab der Randomisierung aufgetreten sind.

Studie	Operationalisierung
	Datenanalyse *Primäranalyse* Die Analyse dieser Ereignisse erfolgt auf Basis der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, die zum Zeitpunkt der Auswertung (Datenschnitt 08.03.2016) mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse und als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen wird das relative Risiko, das *Odds Ratio* sowie die absolute Risikodifferenz berechnet. Die jeweils dazugehörige 95 %-KI und der dazugehörige zweiseitige p-Wert werden anhand des *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum ersten Ereignis (inklusive 95 %-KI) und das *Hazard Ratio* (inklusive 95%-KI und zweiseitigem p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres anhand des *Cox Proportional Hazard*-Modells stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission [< 12 Monate/≥ 12 Monate], nach dem *Salvage*-Status der Patienten [*Salvage* 1/2] und nach dem Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung [< 55 Jahre/≥ 55 Jahre], berechnet) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. *Sensitivitätsanalysen* • Ergebnisse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 Die Analysen wurden anhand des statistischen Modells der Primäranalyse durchgeführt und die Ergebnisse werden entsprechend den Parametern der Primäranalyse dargestellt. Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Verteilung der *Baseline*-Charakteristika zum 04.01.2017 durchgeführt.
Quelle: (71, 72, 81) ALL: Akute lymphatische Leukämie; CRF: *Case Report Form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; r/r: rezidiviert oder refraktär; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom *(Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome)*	

*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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INO-VATE ALL						
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE CTCAE Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE von besonderem Interesse	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* erfolgt nachstehend eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Verblindung der Endpunkterheber

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit fehlenden Verblindung hatten sowohl die Patienten, die Nebenwirkungen berichtet haben, als auch die behandelnden Ärzte, welche die Nebenwirkungen festgestellt und dokumentiert haben, Kenntnis über die Therapiezuteilung der Patienten.

Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten in der *Safety*-Population unterschied sich im Interventionsarm nicht von der ITT-Population. Im Vergleichsarm wurden 19 Patienten nicht mit der für sie relevanten Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt. Daher handelt es sich hierbei um eine angemessene Umsetzung des ITT-Prinzips.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Die Studienunterlagen zu der Studie INO-VATE ALL beschreiben die Ergebnisse zu dem Endpunkt Nebenwirkungen transparent und übereinstimmend. Zudem wurden Ergebnisse bereits publiziert. Die Ausprägungen der Ergebnisse beeinflussen deren Darstellung nicht, weshalb eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden kann.

Sonstige Aspekte

Die Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse von Analysen wurde in den Studienunterlagen transparent berichtet. Daher kann die Anwendung inadäquater statistischer Analyseverfahren innerhalb und zwischen den Studienunterlagen ausgeschlossen werden. Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand einer vorgegebenen Systematik (MedDRA), die eine hinreichend objektive Beurteilung zulässt. Aufgrund der im Median längeren Behandlungsdauer im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm (8,9 Wochen vs. 0,9 Wochen) kann die Wahrscheinlichkeit, dass UE im Interventionsarm berichtet werden, höher sein. Somit kann bei der Bewertung der UE auf Basis eines rohen relativen Risikos, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils Patienten mit UE im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm berechnet wird, zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin verzerrt sein. Potenzielle Risiken von Inotuzumab Ozogamicin könnten somit überschätzt werden. Daher ist dieses Vorgehen nicht dazu geeignet für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen zu werden. Stattdessen werden die medianen Zeiten bis zum Auftreten der Nebenwirkungen sowie die zugehörigen *Hazard Ratios* für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Durch die fehlende Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit sowohl der Behandler als auch der Patienten und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Gruppen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als *hoch* eingestuft.

Um der potenziellen Verzerrung durch den Faktor *Behandlungsdauer* entgegenzuwirken werden zusätzlich zur Auswertung des relativen Risikos, des *Odds Ratios* und der absoluten Risikoreduktion, Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE berechnet und dargestellt (siehe auch Tabelle 4-57). Durch diese Methodik, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrachtet wird, besteht eine sehr gute Vergleichbarkeit der Gruppen und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten eines UE (*Hazard Ratio*) ist prinzipiell unverzerrt. Die Interpretation der Ergebnisse zu Nebenwirkungen erfolgt daher hauptsächlich auf Basis der Ergebniszeit-Analysen.

Die geringe Anzahl an Patienten unter Risiko im Chemotherapie-Arm, die sich durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen ergibt, ist bei der Beurteilung der Kaplan-Meier-Kurven zu berücksichtigen.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
SUE					
Safety-Population[e]	84/164 (51,2)	4,9 [3,3; n. e.]	71/143 (49,7)	n. e. [1,2; n. e.]	0,922 [0,671; 1,268]; p = 0,6181 1,065 [0,678; 1,673]; 1,031 [0,827; 1,287]; 0,016 [-0,096; 0,127]; p = 0,7848
UE CTCAE Grad ≥ 3					
Safety-Population[e]	149/164 (90,9)	0,2 [0,1; 0,3]	137/143 (95,8)	0,2 [0,1; 0,2]	0,756 [0,596; 0,960]; p = 0,0141 0,436 [0,165; 1,151] 0,948 [0,894; 1,006] -0,049 [-0,105; 0,006]; p = 0,0871
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Safety-Population[e]	30/164 (18,3)	n. e. [5,4; n. e.]	12/143 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,898 [0,429; 1,880]; p = 0,7760 2,420 [1,191; 4,920] 2,188 [1,152; 4,157] 0,099 [0,024; 0,174]; p = 0,0121

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Quelle: (71, 72) Datenschnitt: 08.03.2016 a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin). b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt. c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel. e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis					

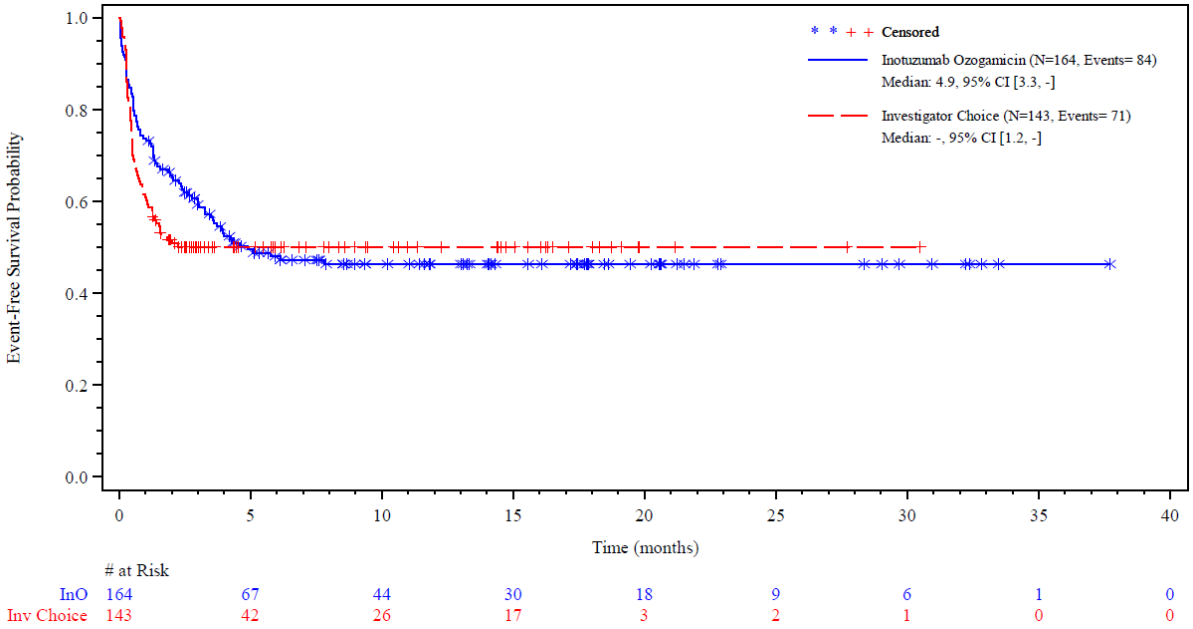


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

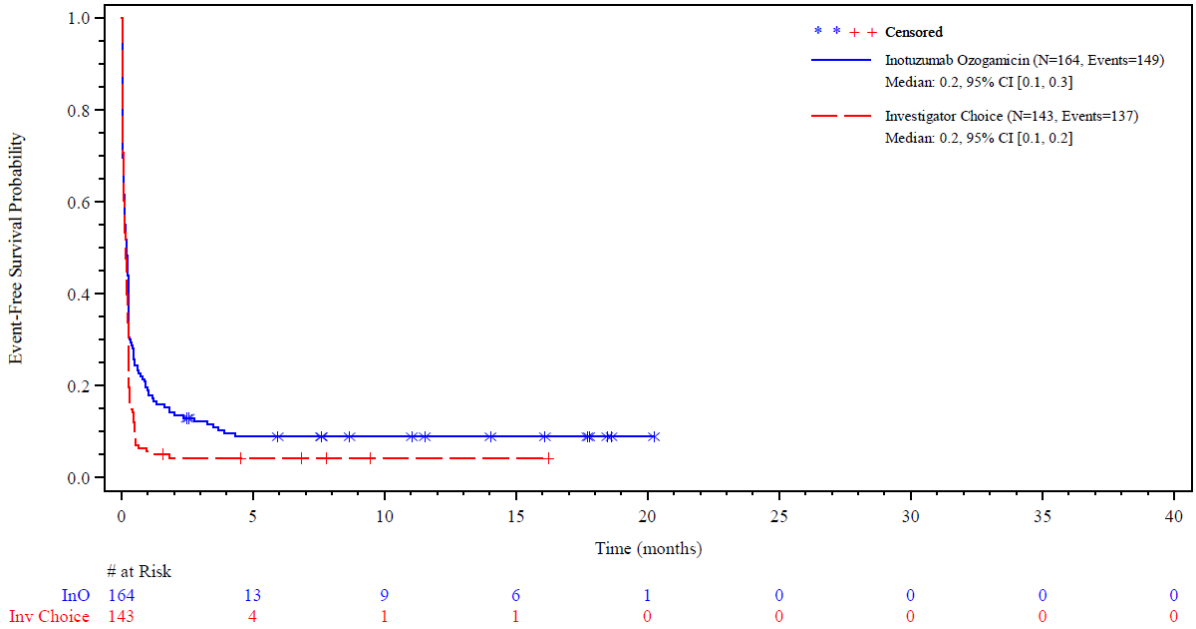


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

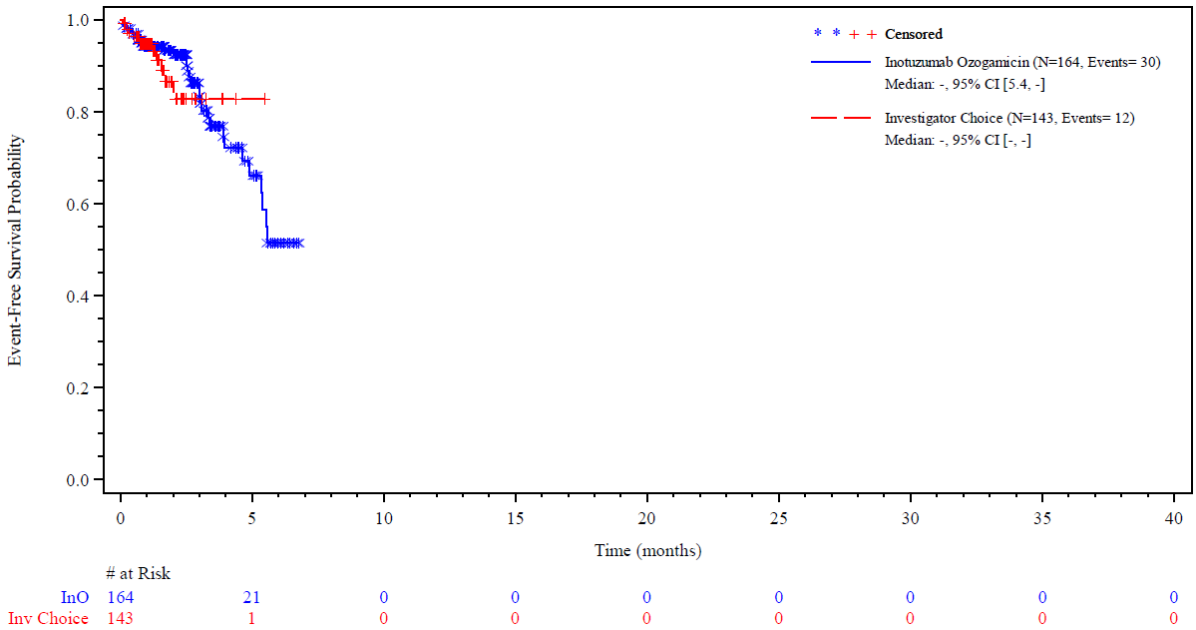


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

Tabelle 4-60: Ergebnisse SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
SUE					
Safety-Population[e]	85/164 (51,8)	4,9 [3,3; n. e.]	72/143 (50,3)	6,9 [1,2; n. e.]	0,916 [0,668; 1,257]; p = 0,5862 1,060 [0,675; 1,666]; 1,029 [0,827; 1,279]; 0,014 [-0,097; 0,126]; p = 0,7999
UE CTCAE Grad ≥ 3					
Safety-Population[e]	149/164 (90,9)	0,2 [0,1; 0,3]	138/143 (96,5)	0,2 [0,1; 0,2]	0,743 [0,585; 0,943]; p = 0,0088 0,359 [0,128; 1,011] 0,941 [0,889; 0,997] -0,057 [-0,110; -0,003]; p = 0,0447
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Safety-Population[e]	31/164 (18,9)	5,6 [4,9; n. e.]	11/143 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,012 [0,477; 2,147]; p = 0,9759 2,715 [1,322; 5,573] 2,465 [1,268; 4,794] 0,112 [0,037; 0,187]; p = 0,0047

Quelle: (69)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist das Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)					

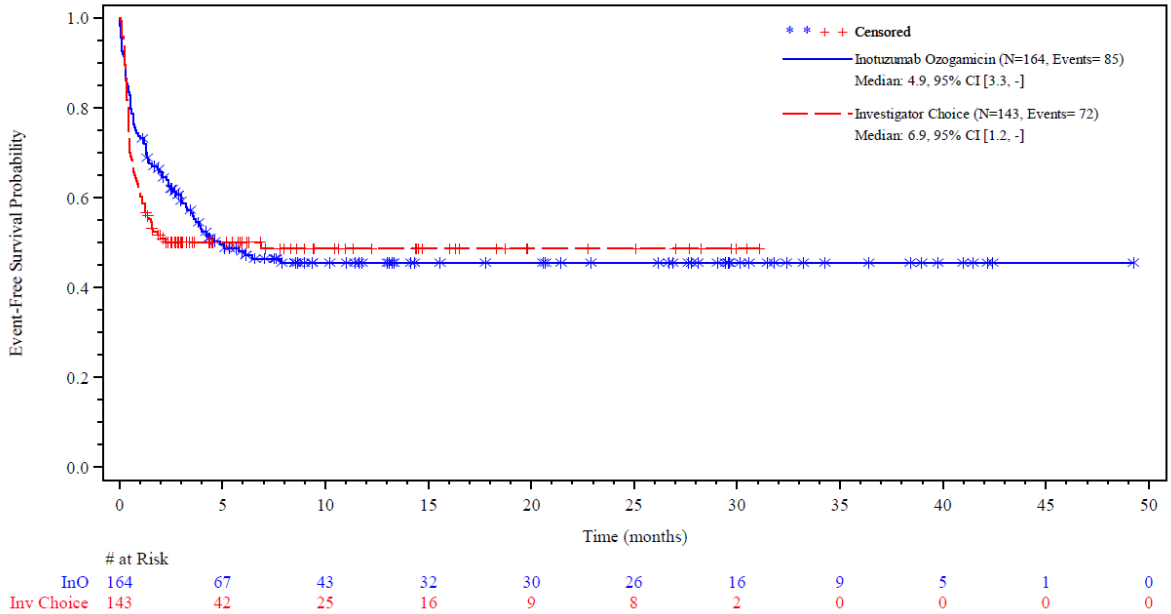


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel-Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

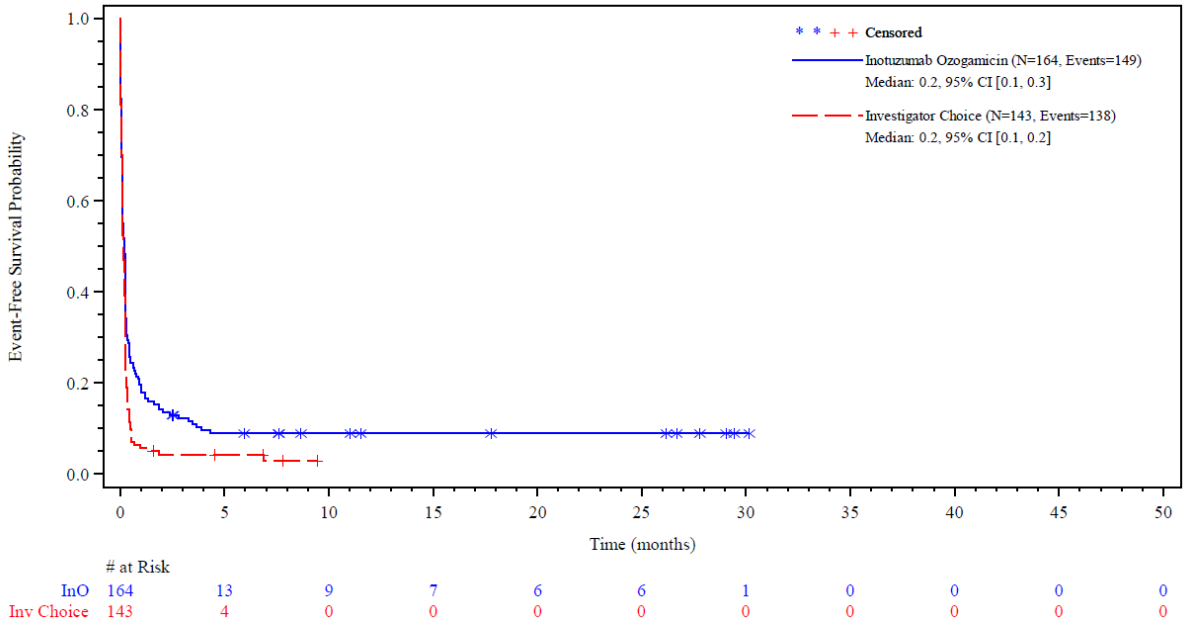


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

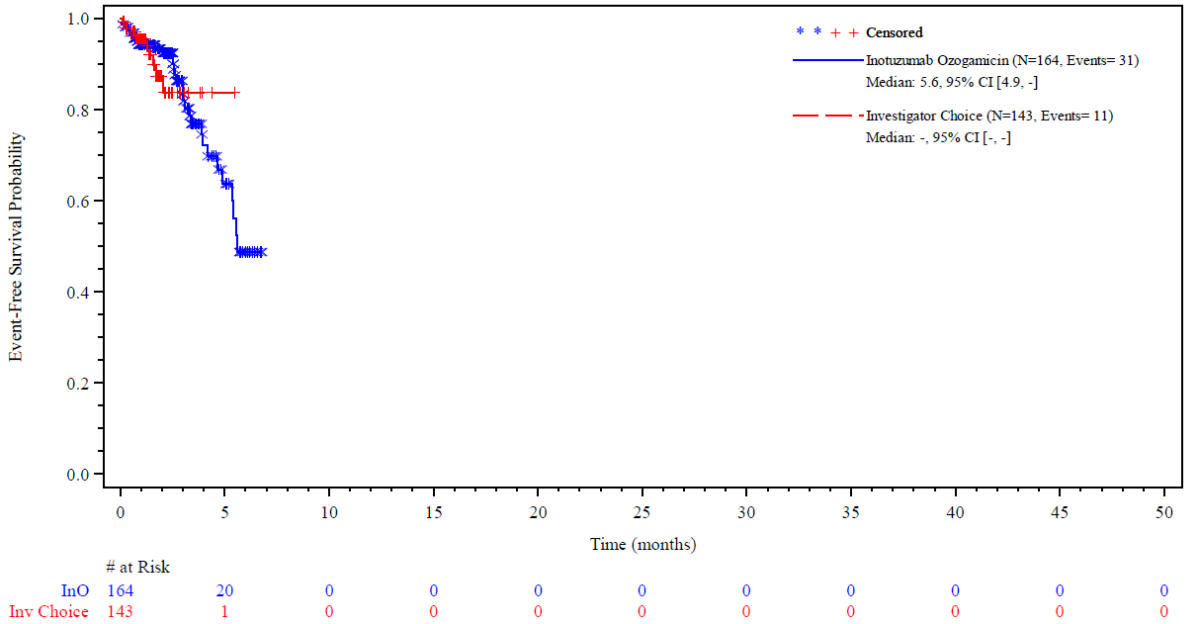


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

Bezüglich der UE CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich anhand der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI): 0,746 (0,587 - 0,947]; p = 0,0141]. Für die SUE und für die UE, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nachfolgend auf Tabelle 4-59 sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der dargestellten UE abgebildet (Abbildung 4-44 bis Abbildung 4-46).

Die Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt 04.01.2017 zeigt, dass sich die Datenlage zum Datenschnitt vom 08.03.2016 nicht wesentlich geändert hat. Bezüglich der UE CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich anhand der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI): 0,743 (0,585 - 0,943]; p = 0,0088]. Für die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich wiederum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entspricht dem Datenschnitt vom 08.03.2016.

Dies zeigt, dass auch über einen längeren Zeitraum die UE-Raten in den einzelnen Armen konstant sind und die Anzahl an UE sich nicht wesentlich im Verhältnis zur Behandlungszeit erhöht und die Mehrzahl der UE in der Anfangsphase der Therapie zu beobachten ist.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-61: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI];** **RR [95 % KI];** **ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Potenzielle VOD/SOS-Fälle					
Safety-Population[e]	22/164 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20,471 [2,712; 154,52]; p < 0,0001 21,093 [2,861; 155,50] 19,307 [2,598; 143,48] 0,127 [0,073; 0,181]; p < 0,0001
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5					
Safety-Population[e]	44/164 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	77/143 (53,8)	0,7 [0,5; n. e.]	0,401 [0,276; 0,582]; p < 0,0001 0,321 [0,200; 0,517] 0,497 [0,369; 0,670] -0,270 [-0,377; -0,163];

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
					p < 0,0001
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5					
Safety-Population[e]	5/164 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/143 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,701 [0,214; 2,298]; p = 0,5550 0,702 [0,206; 2,384] 0,714 [0,222; 2,294] -0,012 [-0,054; 0,030]; p = 0,5709
Potenzielle Hy's Law Fälle					
Safety-Population[e]	3/164 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,535 [0,118; 2,427]; p = 0,4102 0,628 [0,139; 2,832] 0,632 [0,142; 2,810] -0,010 [-0,045; 0,024]; p = 0,5428
Hospitalisierungen					
Safety-Population[e]	136/164 (82,9)	0,0 [0,0; 0,1]	135/143 (94,4)	0,0 [n. e.; n. e.]	0,689 [0,537; 0,882]; p < 0,0001 0,291 [0,129; 0,660] 0,878 [0,809; 0,952] -0,116 [-0,185; -0,046]; p = 0,0018

Quelle: (71, 72)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: . Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.:

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis, VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)					

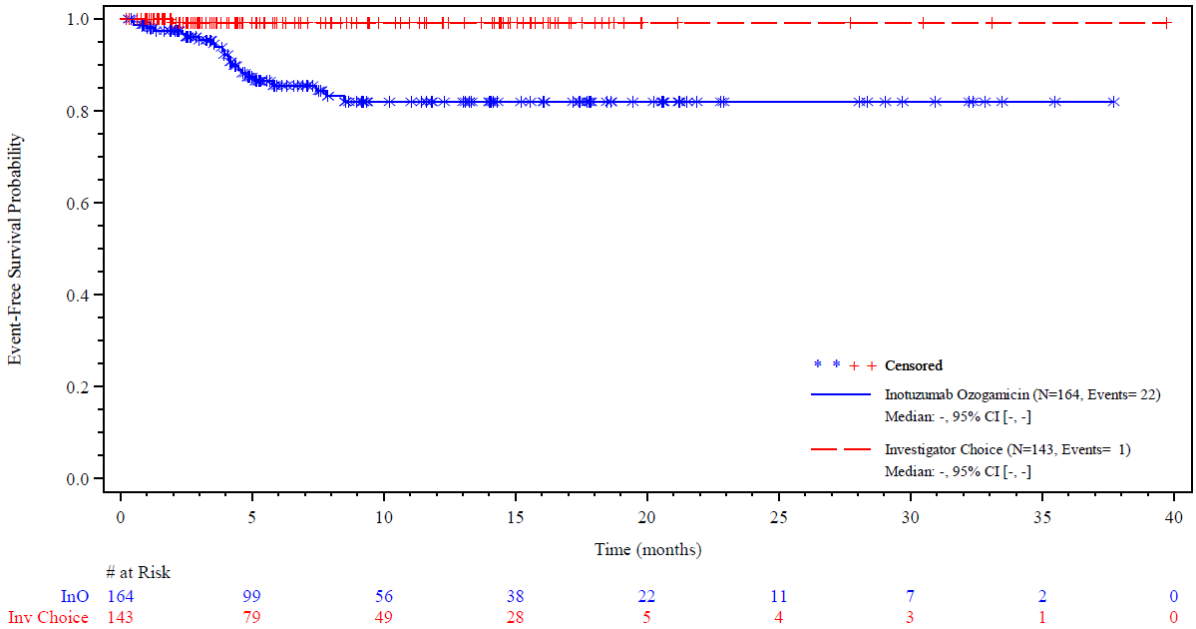


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle VOD/SOS-Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

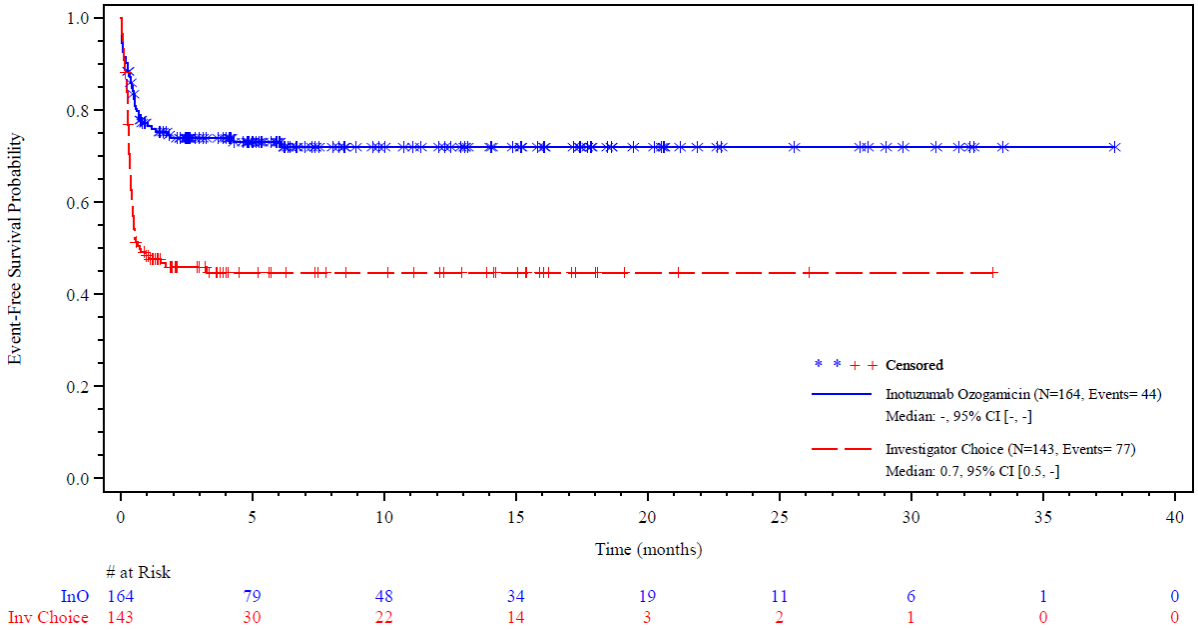


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

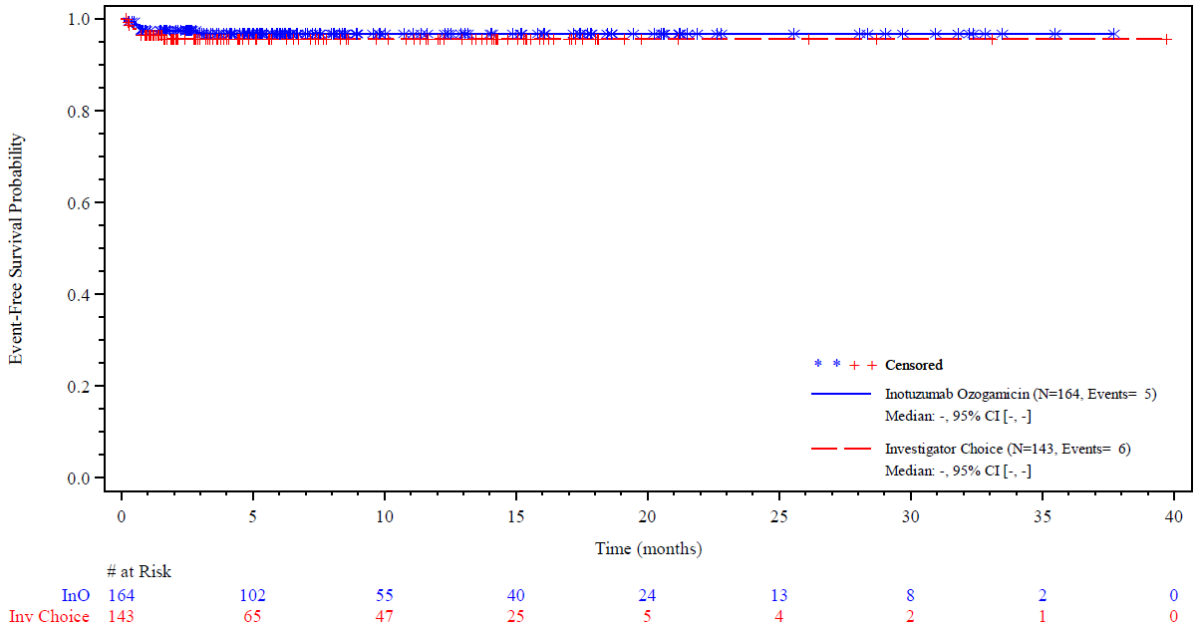


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

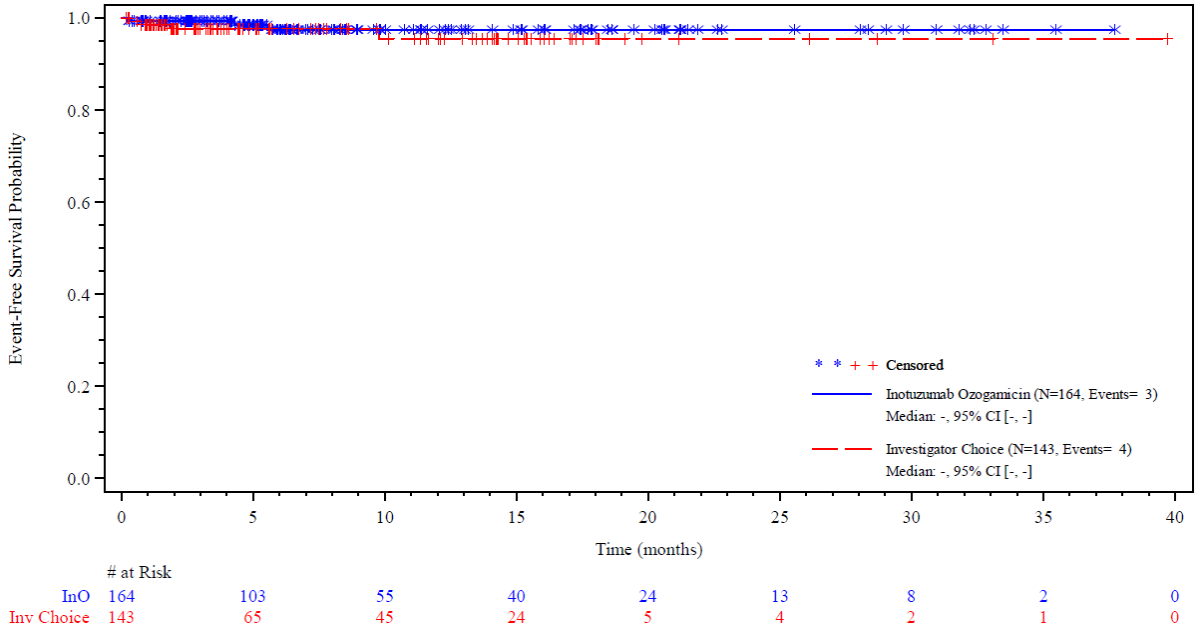


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle Hy's Law Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

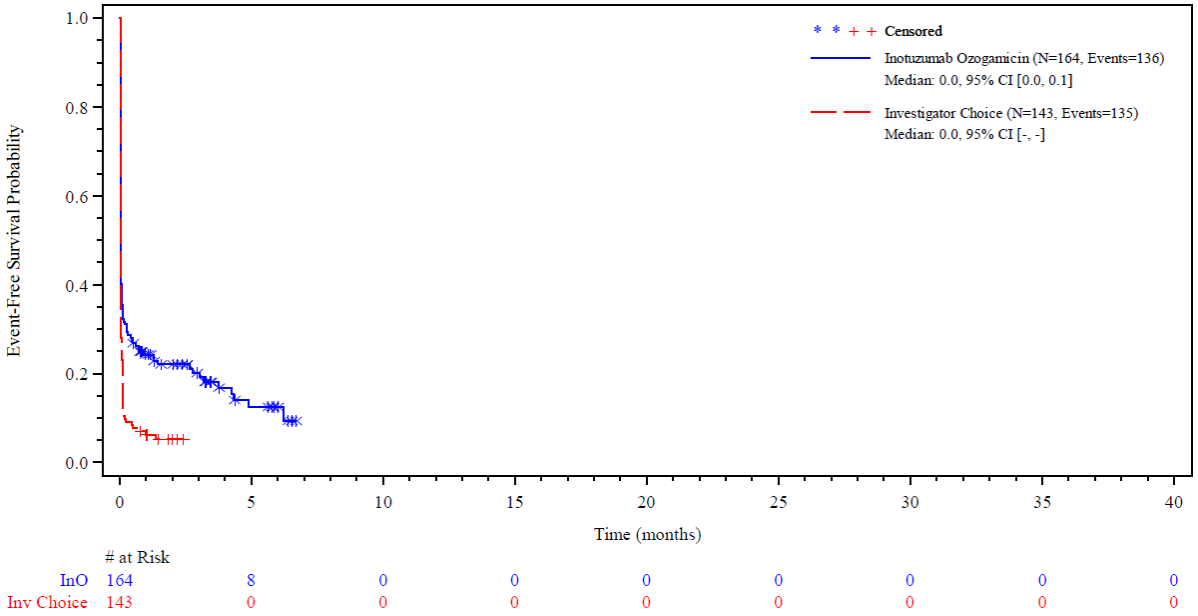


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

Tabelle 4-62: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Potenzielle VOD/SOS-Fälle					
Safety-Population[e]	23/164 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,897 [2,035; 23,376]; p = 0,0004 7,578 [2,216; 25,910] 6,668 [2,044; 21,749] 0,119 [0,061; 0,177]; p = 0,0002
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5					
Safety-Population[e]	44/164 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	77/143 (53,8)	0,7 [0,5; n. e.]	0,401 [0,276; 0,583]; p < 0,0001 0,321 [0,200; 0,517]; 0,497 [0,369; 0,670]; -0,270 [-0,377; -0,163]; p < 0,0001
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5					
Safety-Population[e]	5/164 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/143 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,701 [0,214; 2,298]; p = 0,5550 0,702 [0,206; 2,384]; 0,714 [0,222; 2,294]; -0,012 [-0,054; 0,030]; p = 0,5709
Potenzielle Hy's Law Fälle					
Safety-Population[e]	3/164 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,552 [0,122; 2,495]; p = 0,4338 0,628 [0,139; 2,832]; 0,632 [0,142; 2,810]; -0,010 [-0,045; 0,024]; p = 0,5428
Hospitalisierungen					
Safety-Population[e]	136/164 (82,9)	0,0 [0,0; 0,1]	135/143 (94,4)	0,0 [n. e.; n. e.]	0,689 [0,537; 0,882]; p < 0,0001 0,291 [0,129; 0,660]; 0,878 [0,809; 0,952];

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
					-0,116 [-0,185; -0,046]; p = 0,0018

Quelle: (69)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: . Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis, VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

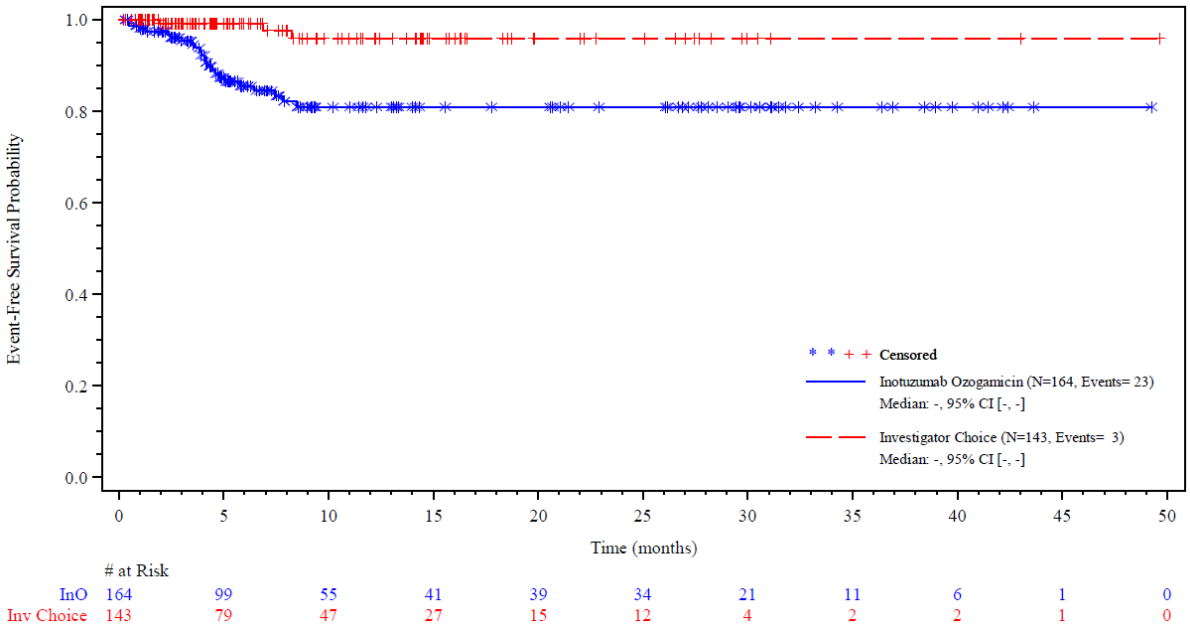


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle VOD/SOS-Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (69)

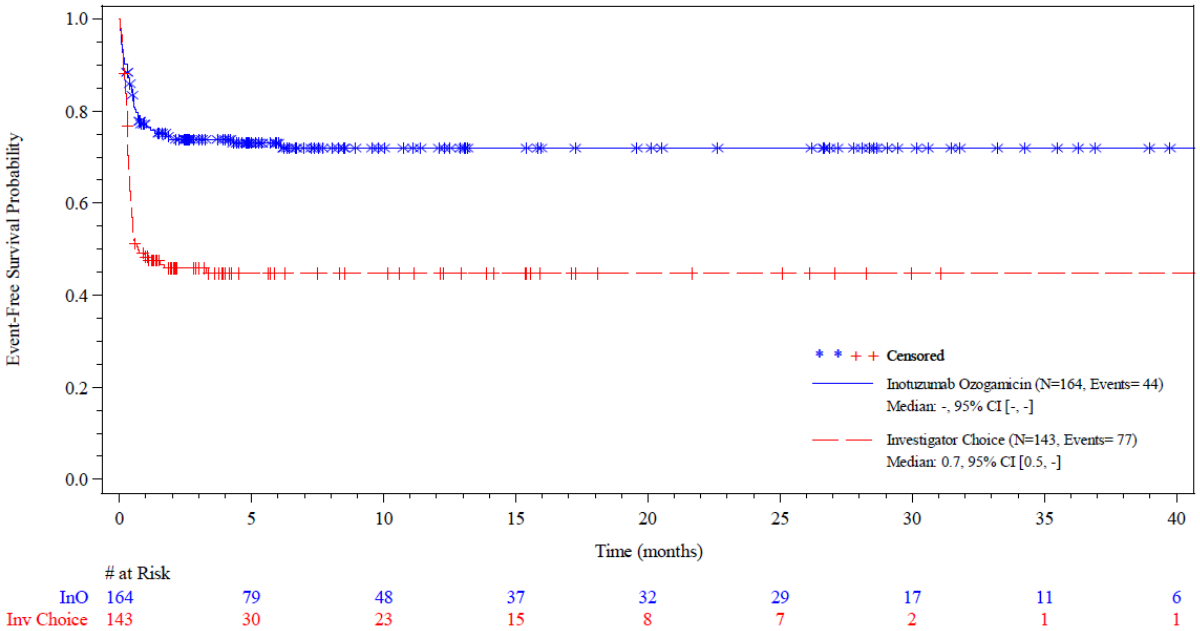


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

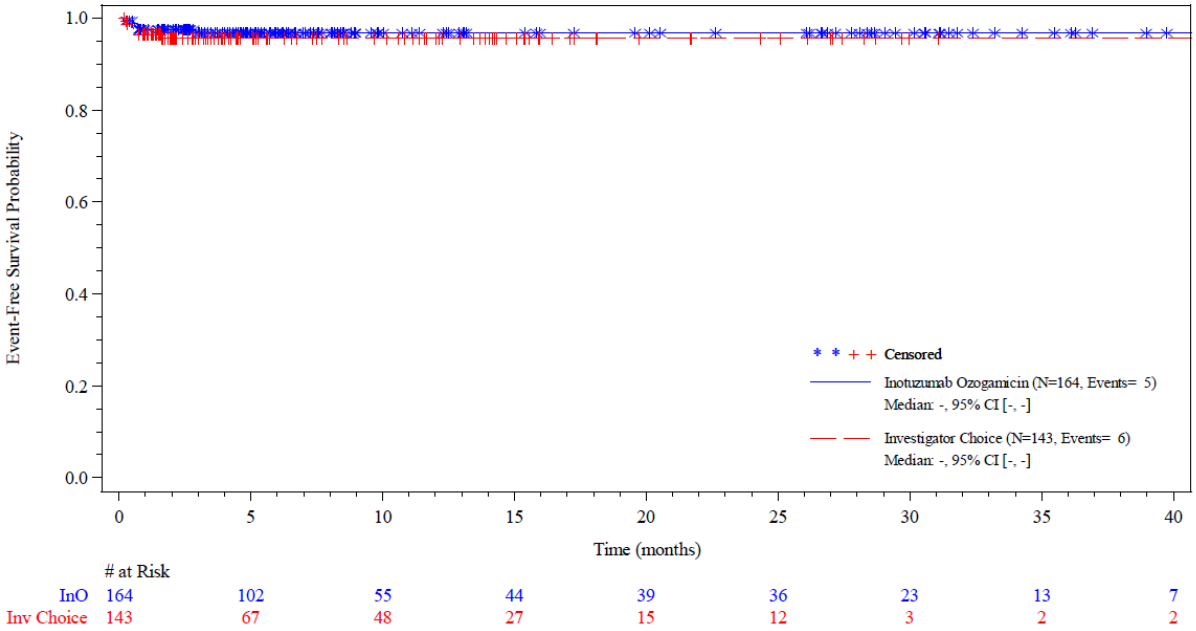


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

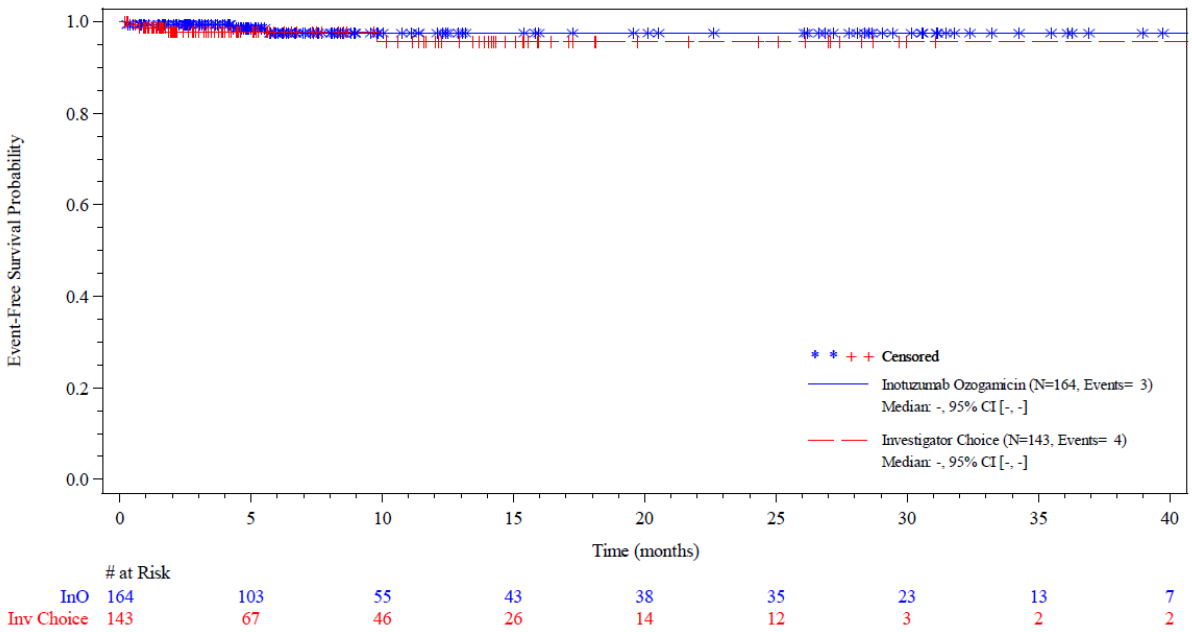


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Potenzielle Hy's Law Fälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69)

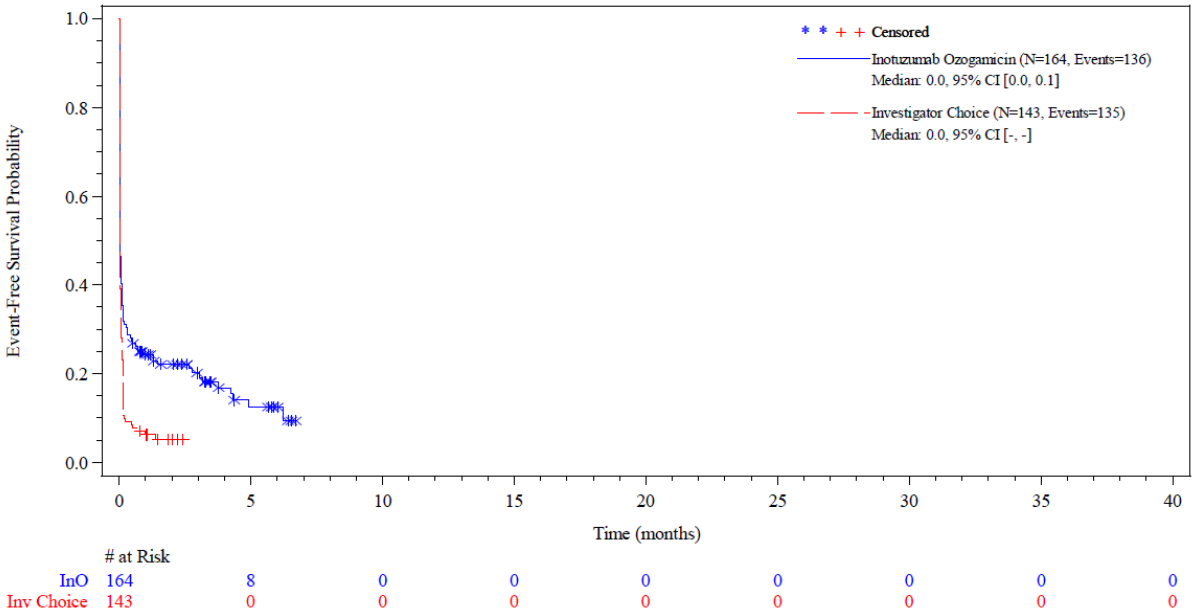


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch anhand der Ereigniszeit-Analysen für die UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5* und *Hospitalisierungen* ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,396 (0,273 - 0,576); p < 0,0001 und HR (95 %-KI): 0,645 (0,503 - 0,827); p < 0,0001]. Für die UE *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5* und *potenzielle Hy's Law Fälle* ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich des UE *Potenzielle VOD/SOS-Fälle* zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 20,471 (2,712 - 154,52); p < 0,0001]. Von den 22 potenziellen VOD/SOS-Fällen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm wurden fünf Fälle während der Behandlungsphase (ohne den Erhalt einer HSZT) von den Prüfärzten berichtet, wovon drei Fälle durch das unabhängige HEAB je als ein möglicher, ein wahrscheinlicher und ein eindeutiger VOD/SOS-Fall klassifiziert wurden. Im Vergleich hierzu trat im Kontrollarm kein VOD/SOS-Fall in der Behandlungsphase (ohne den Erhalt einer HSZT) auf. Die zwei weiteren VOD/SOS-Fälle in Inotuzumab Ozogamicin-Arm wurden als intrahepatische Cholestase bewertet (82).

Die weiteren 17 potenziellen VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm traten nach der Durchführung einer HSZT auf. Von diesen Fällen klassifizierte das HEAB 16 Ereignisse als mögliche (3 Patienten), wahrscheinliche (7 Patienten) und eindeutige (6 Patienten) VOD/SOS-Fälle.

Ein Fall wurde entgegen der Meldung des Prüfarztes vom HEAB nicht als VOD/SOS, sondern als noduläre regenerative Hyperplasie bewertet. Darüber hinaus entschied das HEAB in zwei Fällen von Aszites und in einem Fall von Multiorganversagen aufgrund einer Infektion mit dem humanen Herpesvius 6 (HHV6), sodass diese drei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit und entgegen der Einschätzung der Prüfärzte ein VOD/SOS-Ereignis aufwiesen (82). Insgesamt ändert sich die Gesamtfallzahl der VOD/SOS durch die Einschätzung des HEAB nicht (weiterhin 22 potenzielle VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm). Fünf der 22 Patienten mit einem potenziellen VOD/SOS-Ereignis verstarben nach dem Erhalt einer HSZT. In diesen fünf Fällen wird der Tod der Patienten mit dem Ereignis VOD/SOS assoziiert.

Um Einfluss- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von VOD/SOS zu untersuchen, wurden hierzu im Rahmen der INO-VATE ALL-Studie Univariat- und Multivariat-Analysen hierzu durchgeführt. Als wesentliche, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von VOD/SOS assoziierte Faktoren, wurden HSZT Konditionierungs-Regime (gleichzeitige Gabe von zwei Alkylanzien oder Busulfan) und ein erhöhtes Alter (≥ 55 Jahre) identifiziert (82).

Auf Tabelle 4-61 folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der dargestellten UE von besonderem Interesse abgebildet (Abbildung 4-50 bis Abbildung 4-54).

Zum Datenschnitt 04.01.2017 zeigt sich bezüglich der potenziellen VOD/SOS-Fälle, dass deren Anzahl sich im Inotuzumab Ozogamicin-Arm von 22 auf 23 und im Kontrollarm von ein auf drei Fälle erhöht und sich somit nicht maßgeblich verändert hat. Es zeigt sich weiterhin, sowohl anhand der naiven Raten als auch der Ereigniszeit-Analyse, ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 6,897 (2,035 - 23,376); p = 0,0004]. Die Anzahl der weiteren UE von besonderem Interesse zeigte sich im Vergleich zum Datenschnitt vom 08.03.2016 unverändert.

Auf Tabelle 4-62 folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt 04.01.2017 abgebildet (Abbildung 4-55 bis Abbildung 4-59).

UE von besonderem Interesse nach SOC

Tabelle 4-63: Ergebnisse UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Safety-Population[e]	131/164 (79,9)	0,3 [0,2; 0,3]	124/143 (86,7)	0,2 [0,2; 0,2]	0,748 [0,582; 0,961]; p = 0,0167 0,614 [0,331; 1,139] 0,923 [0,836; 1,020] -0,066 [-0,149; 0,016]; p = 0,1214
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Safety-Population[e]	47/164 (28,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	79/143 (55,2)	1,3 [0,6; n. e.]	0,385 [0,267; 0,554]; p < 0,0001 0,319 [0,198; 0,515] 0,516 [0,389; 0,685] -0,268 [-0,374; -0,161]; p < 0,0001
Untersuchungen					
Safety-Population[e]	50/164 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/143 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,272 [0,817; 1,979]; p = 0,2833 1,457 [0,869; 2,443] 1,312 [0,902; 1,910] 0,072 [-0,026; 0,170]; p = 0,1539

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Safety-Population[e]	27/164 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/143 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,704 [0,421; 1,176]; p = 0,1763 0,681 [0,386; 1,203] 0,731 [0,460; 1,162] -0,060 [-0,150; 0,029]; p = 0,1826
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Safety-Population[e]	27/164 (16,5)	n. e. [n. e.; n.e.]	25/143 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,884 [0,513; 1,525]; p = 0,6571 0,924 [0,503; 1,700] 0,939 [0,576; 1,531] -0,011 [-0,093; 0,072]; p = 0,8006
Leber- und Gallenerkrankungen					
Safety-Population[e]	27/164 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/143 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,278 [1,098; 4,725]; p = 0,0230 2,609 [1,216; 5,596] 2,337 [1,172; 4,662] 0,094 [0,023; 0,164]; p = 0,0118
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
Safety-Population[e]	21/164 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/143 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,605 [0,770; 3,345]; p = 0,2015 1,720 [0,806; 3,670] 1,640 [0,823; 3,269] 0,050 [-0,018; 0,118]; p = 0,1528
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Safety-Population[e]	9/164 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/143 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,464 [0,202; 1,064]; p = 0,0634 0,492 [0,208; 1,165] 0,524 [0,239; 1,148] -0,050 [-0,111; 0,011]; p = 0,0992

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems					
Safety-Population[e]	7/164 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/143 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,561 [0,213; 1,479]; p = 0,2365 0,588 [0,216; 1,600] 0,612 [0,243; 1,538] -0,027 [-0,079; 0,024]; p = 0,2920
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Safety-Population[e]	9/164 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,919 [0,590; 6,235]; p = 0,2699 1,971 [0,599; 6,482] 1,931 [0,608; 6,125] 0,026 [-0,018; 0,071]; p = 0,2543
Gefäßerkrankungen					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/143 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,420 [0,126; 1,399]; p = 0,1449 0,425 [0,125; 1,443] 0,444 [0,139; 1,413] -0,031 [-0,076; 0,013]; p = 0,1606
Herzerkrankungen					
Safety-Population[e]	6/164 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,820 [0,564; 14,094]; p = 0,1875 2,692 [0,547; 13,260] 2,659 [0,541; 13,060] 0,023 [-0,012; 0,058]; p = 0,2042
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/143 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,350 [0,068; 1,804]; p = 0,1890 0,357 [0,069; 1,840] 0,360 [0,071; 1,831] -0,022 [-0,057; 0,013]; p = 0,1980

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,429 [0,078; 2,348]; p = 0,3151 0,442 [0,083; 2,351] 0,442 [0,084; 2,319] -0,016 [-0,048; 0,017]; p = 0,3191
Psychiatrische Erkrankungen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,860 [0,121; 6,132]; p = 0,8802 0,845 [0,120; 5,929] 0,845 [0,122; 5,867] -0,002 [-0,028; 0,024]; p = 0,8643
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,952 [0,133; 6,836]; p = 0,9612 0,865 [0,123; 6,076] 0,865 [0,125; 5,998] -0,002 [-0,028; 0,024]; p = 0,8831
Augenerkrankungen					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,416 [0,037; 4,615]; p = 0,4610 0,440 [0,037; 5,200] 0,459 [0,045; 4,710] -0,007 [-0,030; 0,015]; p = 0,5071
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000264 [0,000; n. e.]; p = 0,3465 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3458

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (71, 72)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis, VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

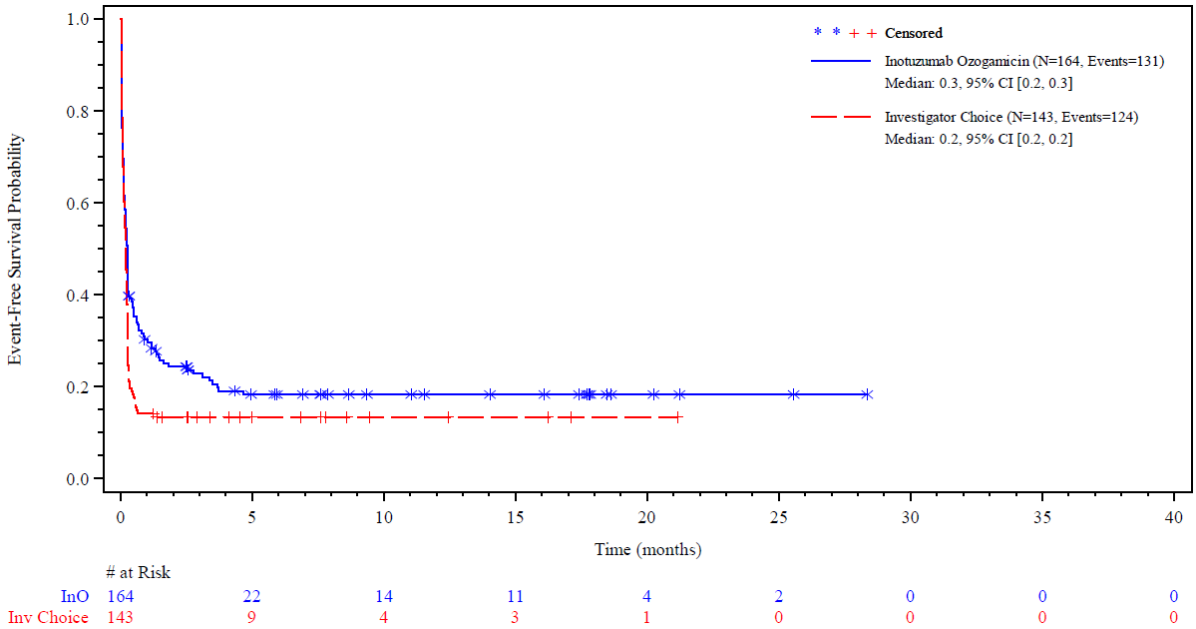


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

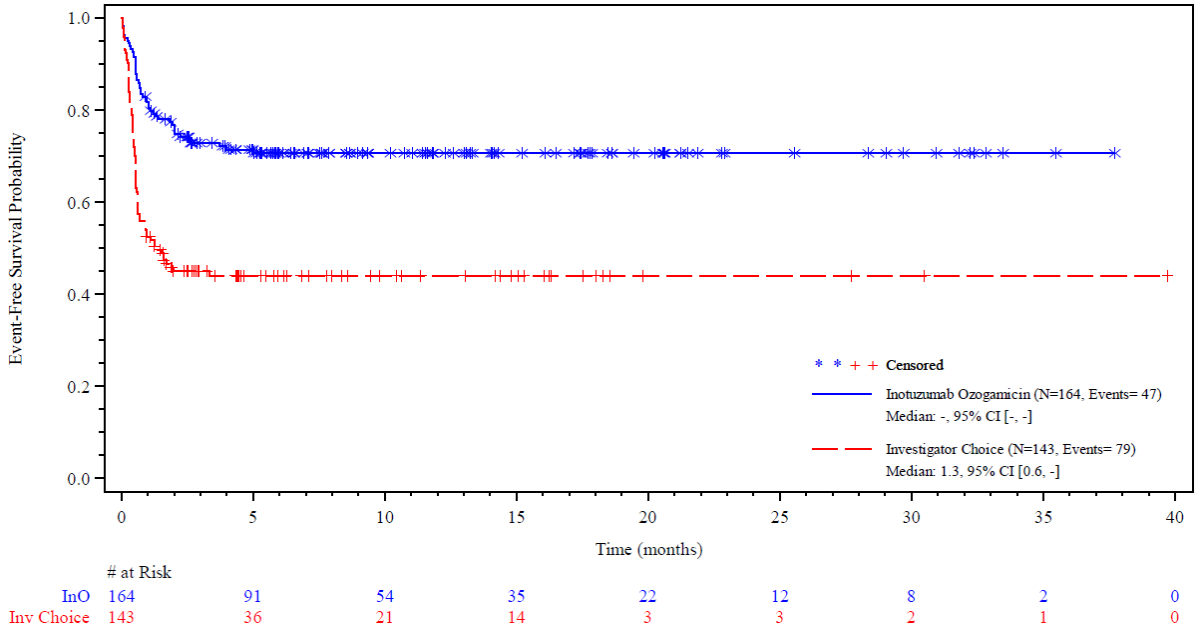


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

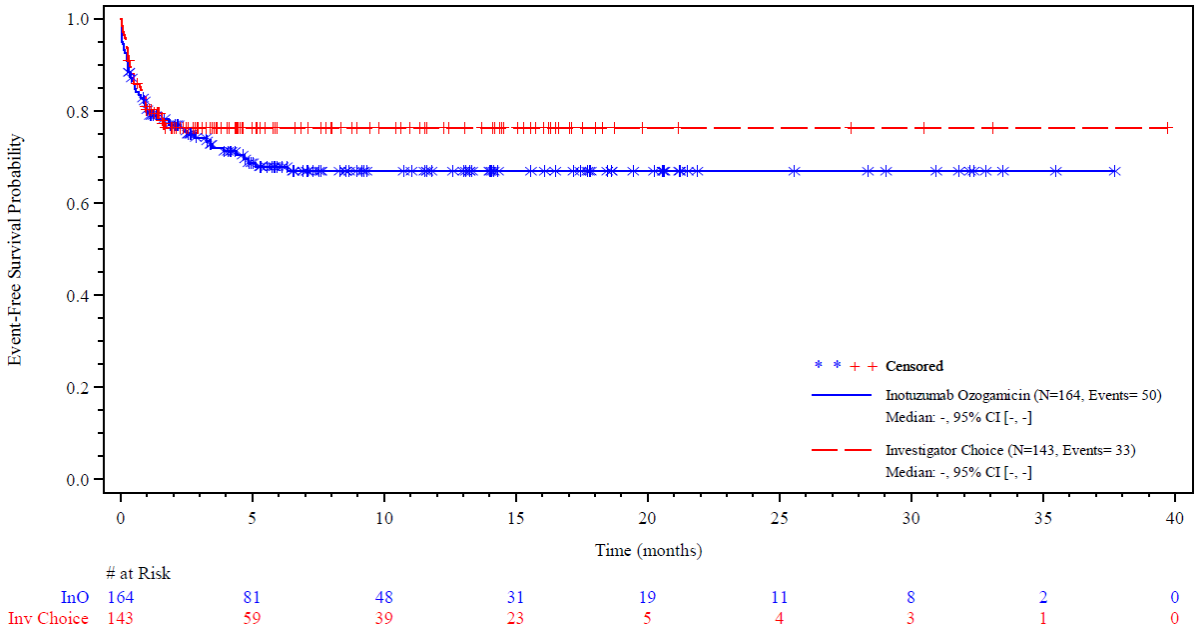


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Untersuchungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

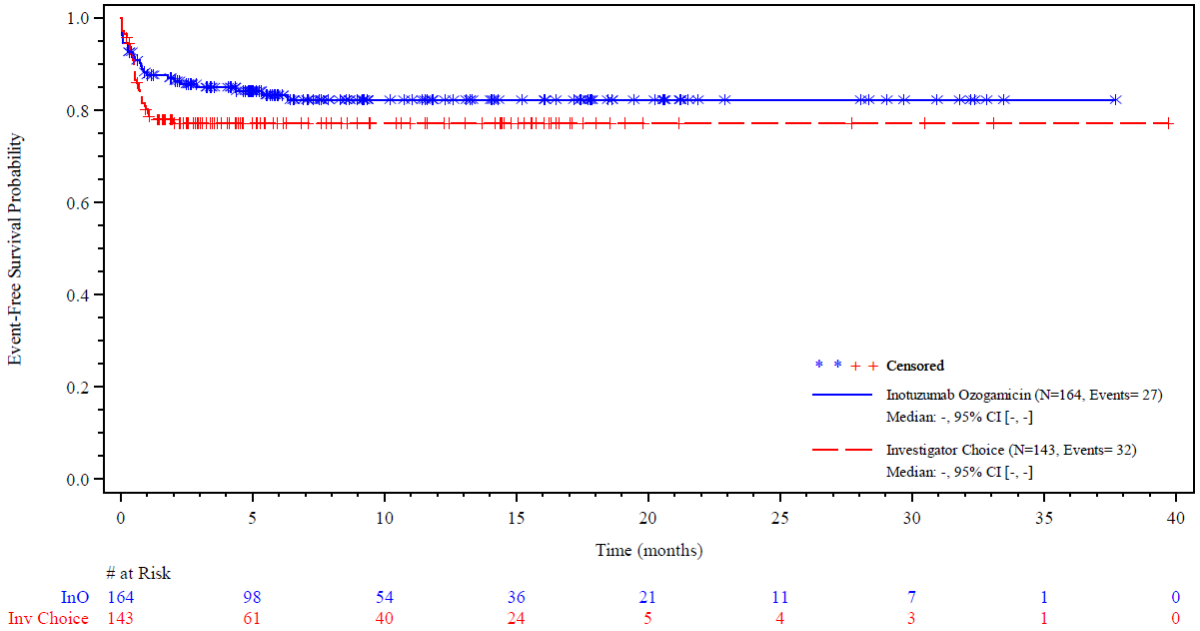


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

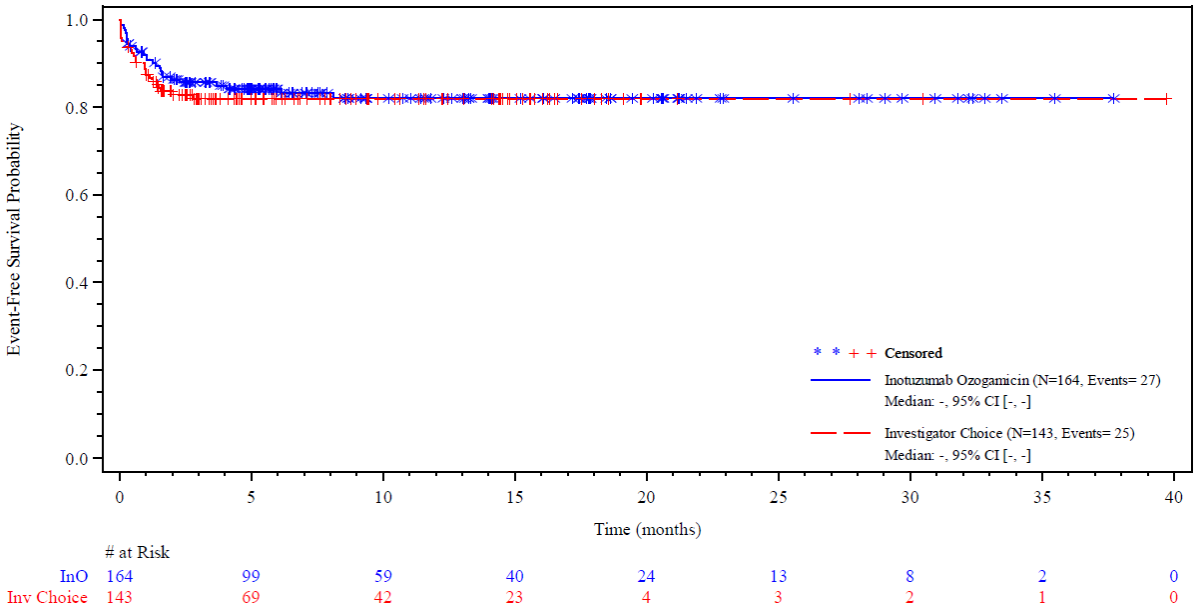


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

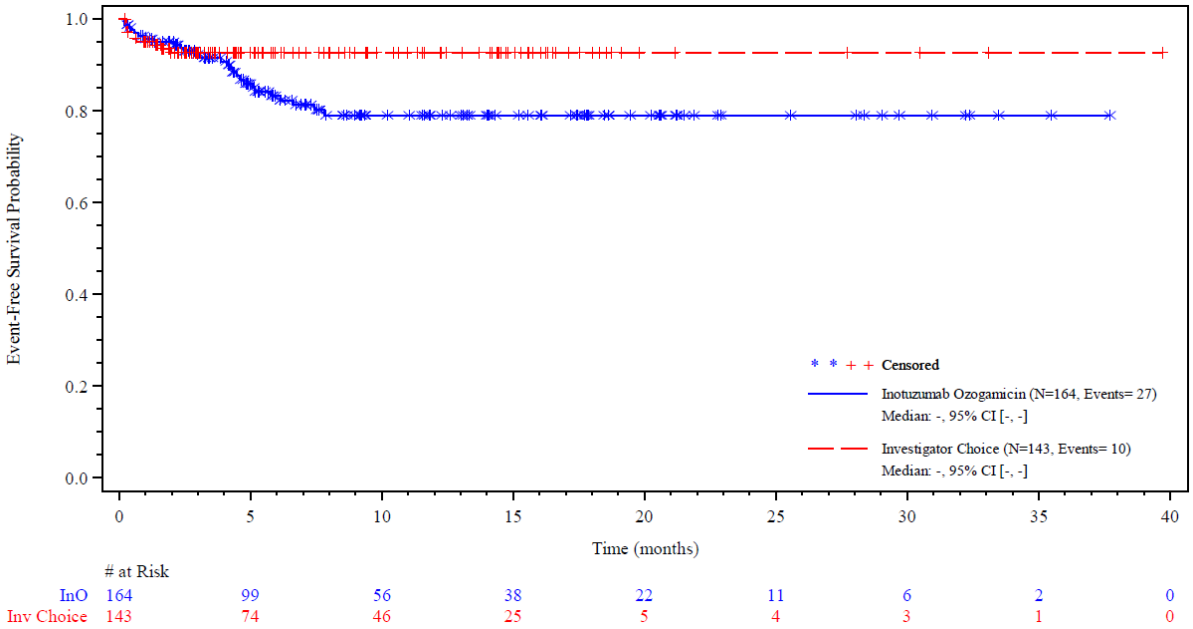


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

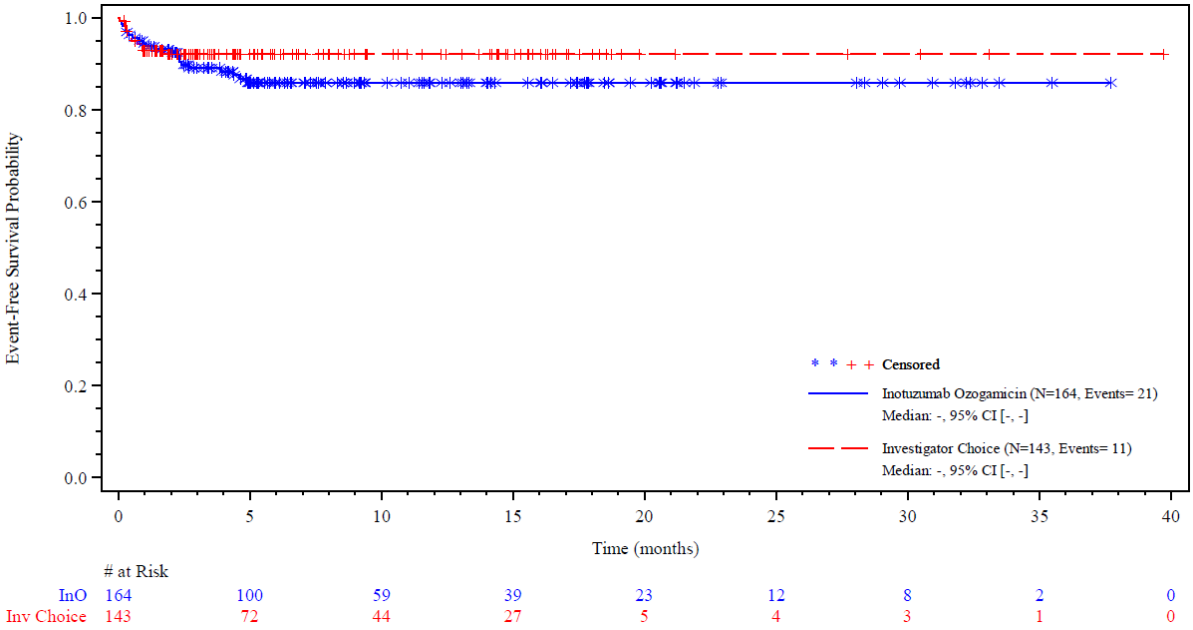


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

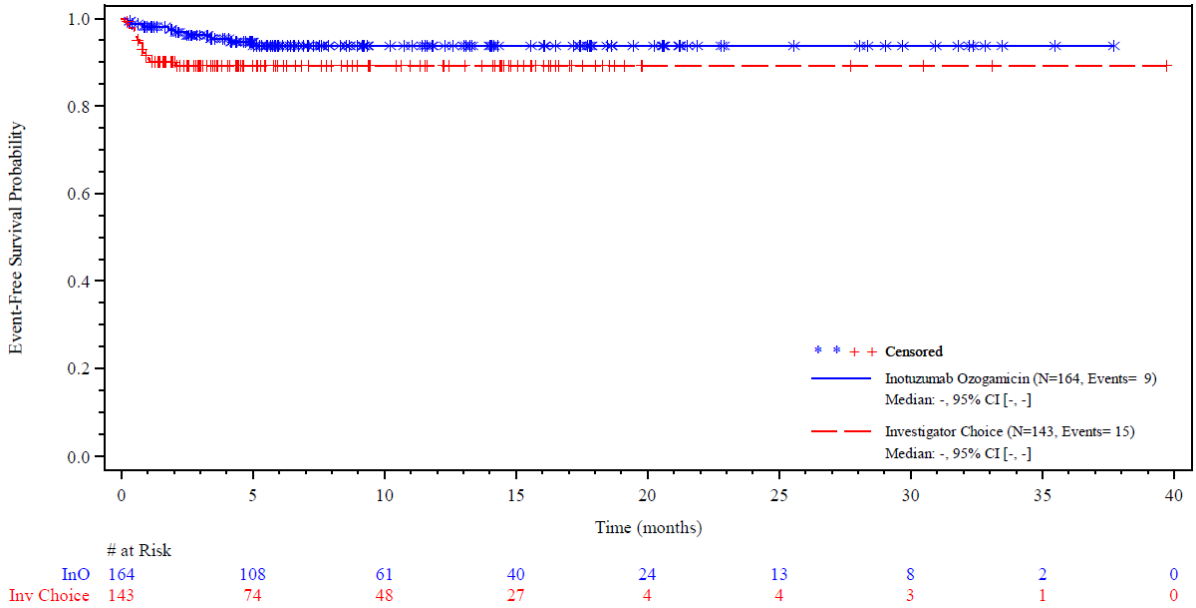


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

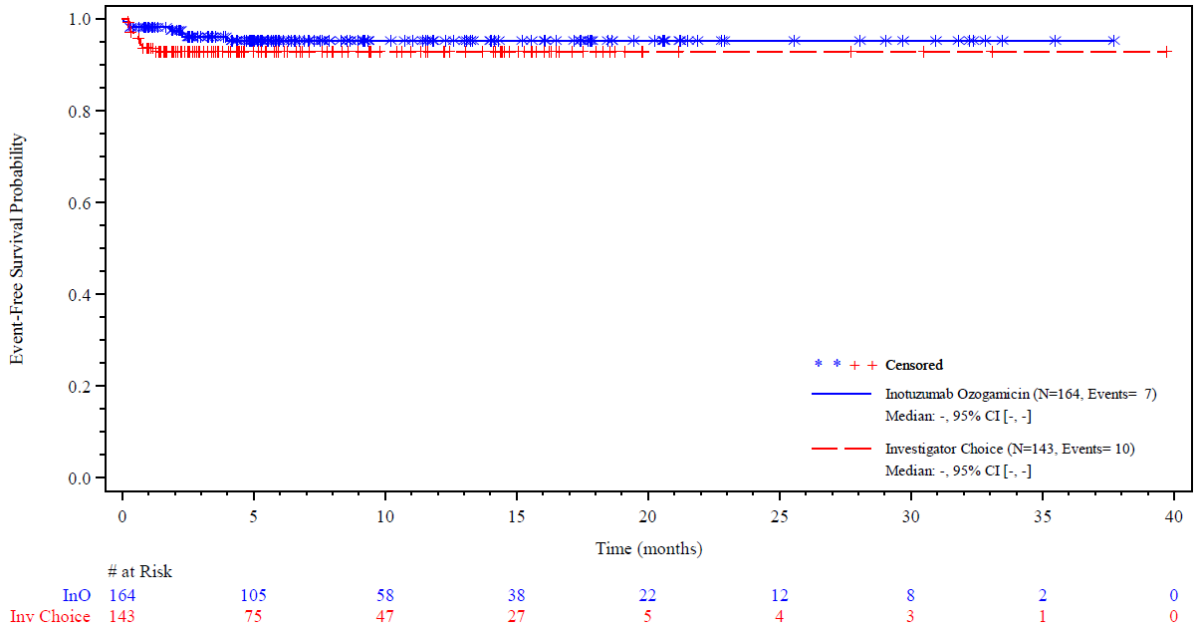


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

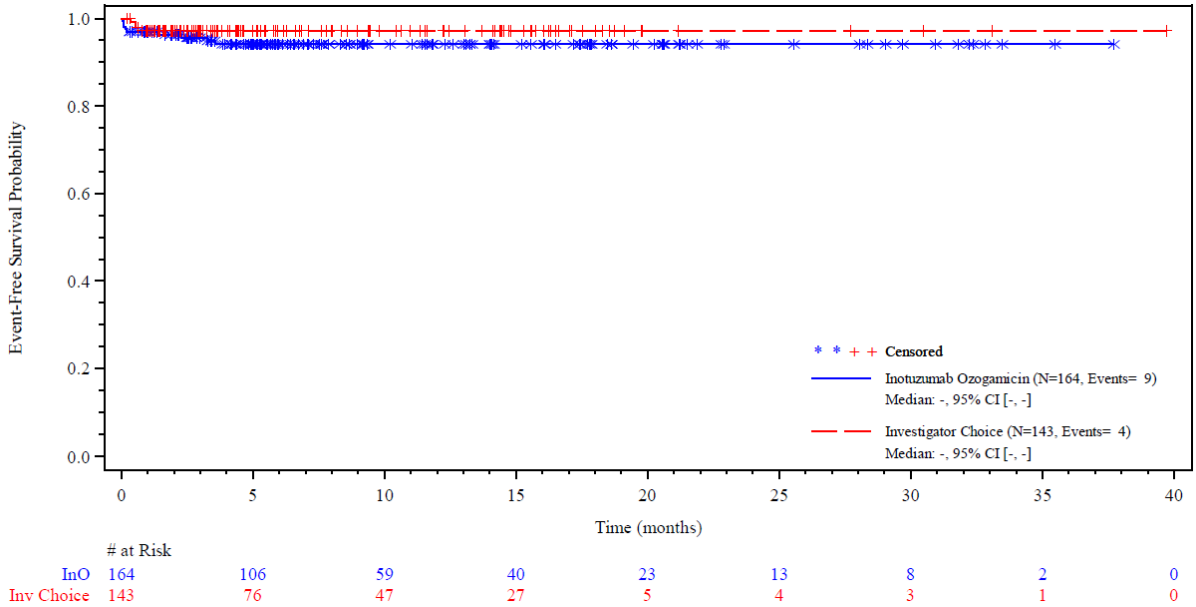


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

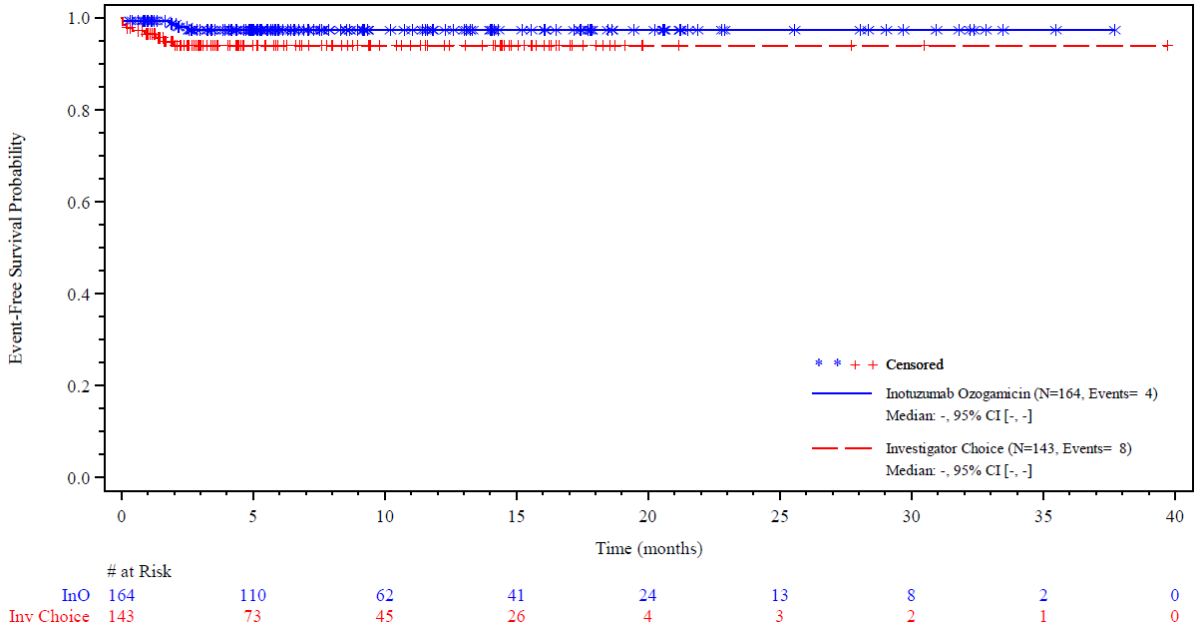


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gefäßerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

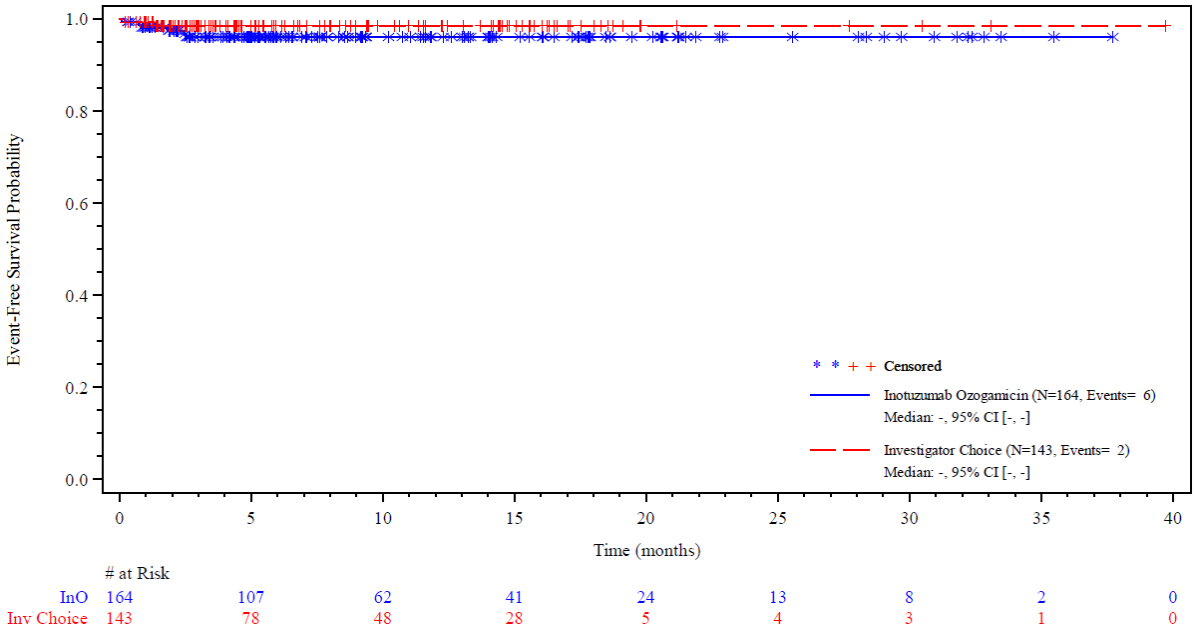


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Herzerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

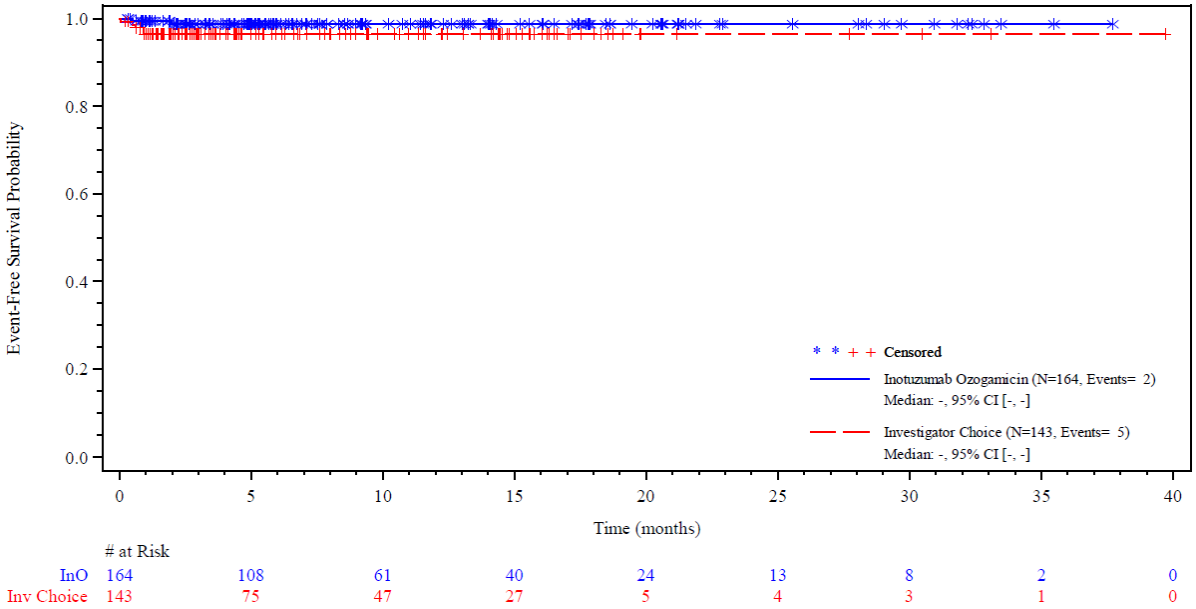


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

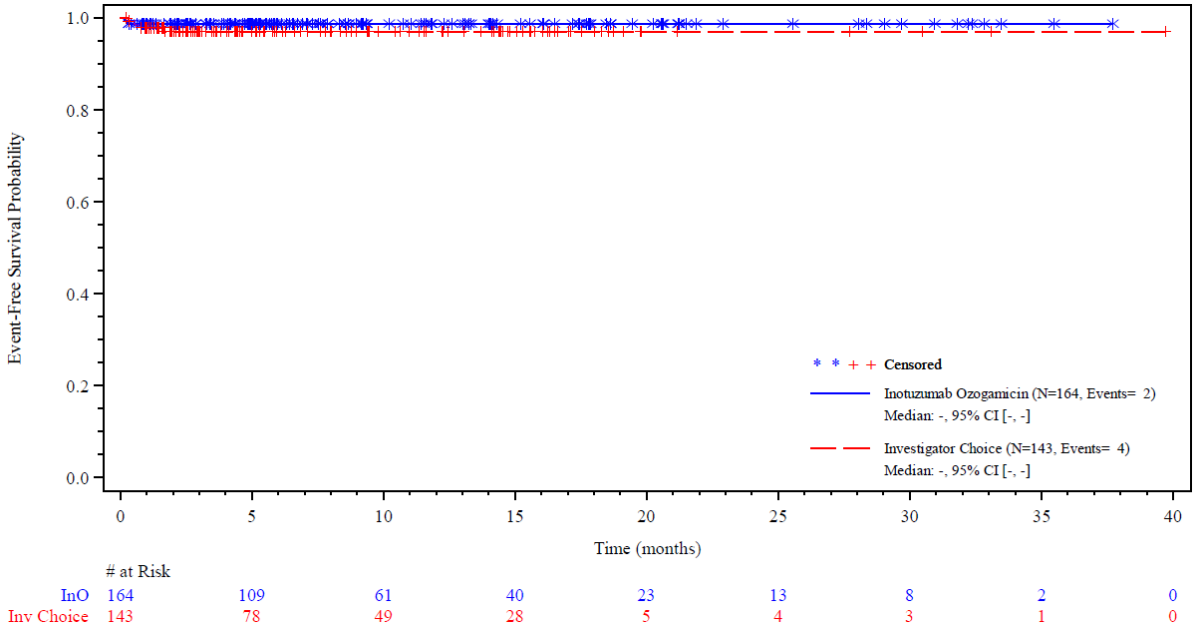


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

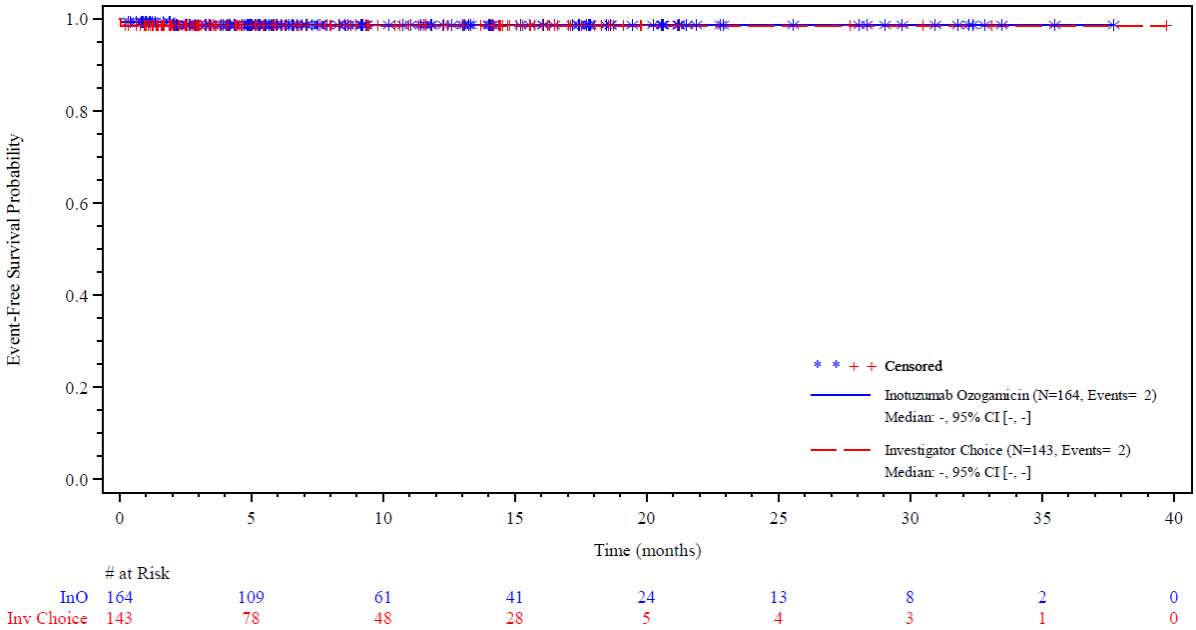


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Psychiatrische Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

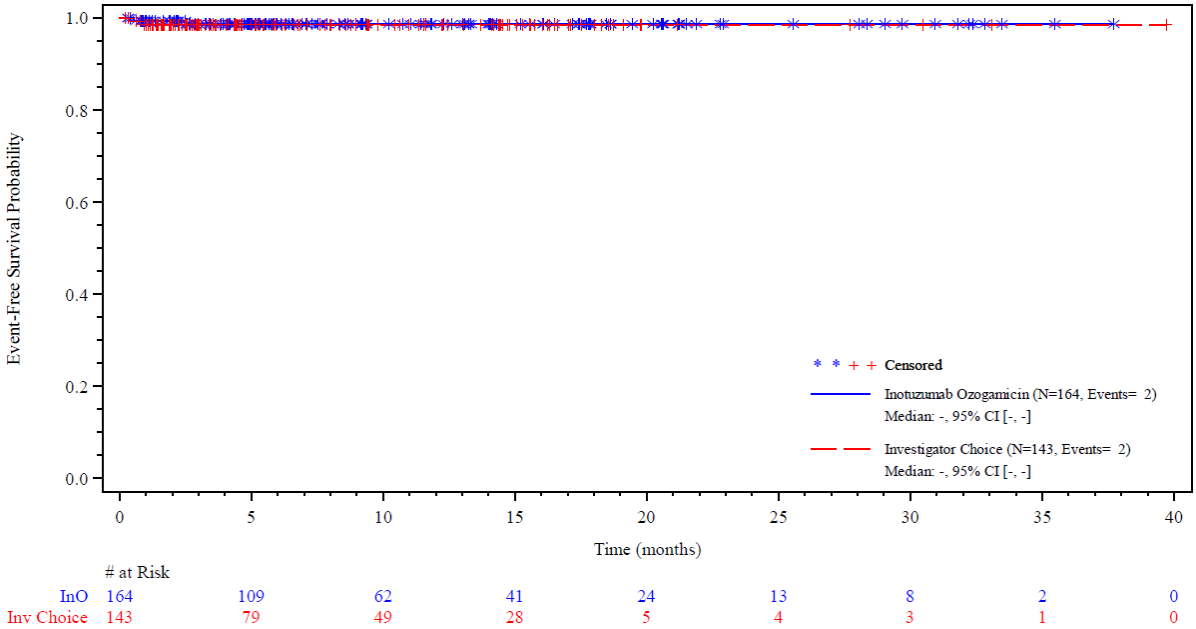


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

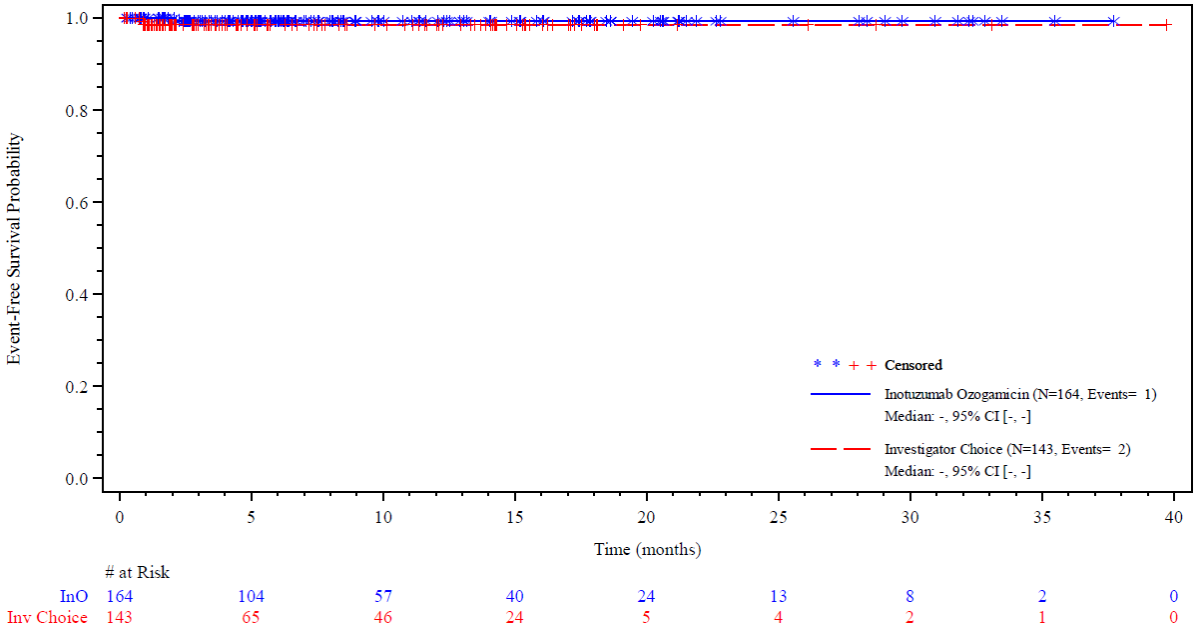


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Augenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

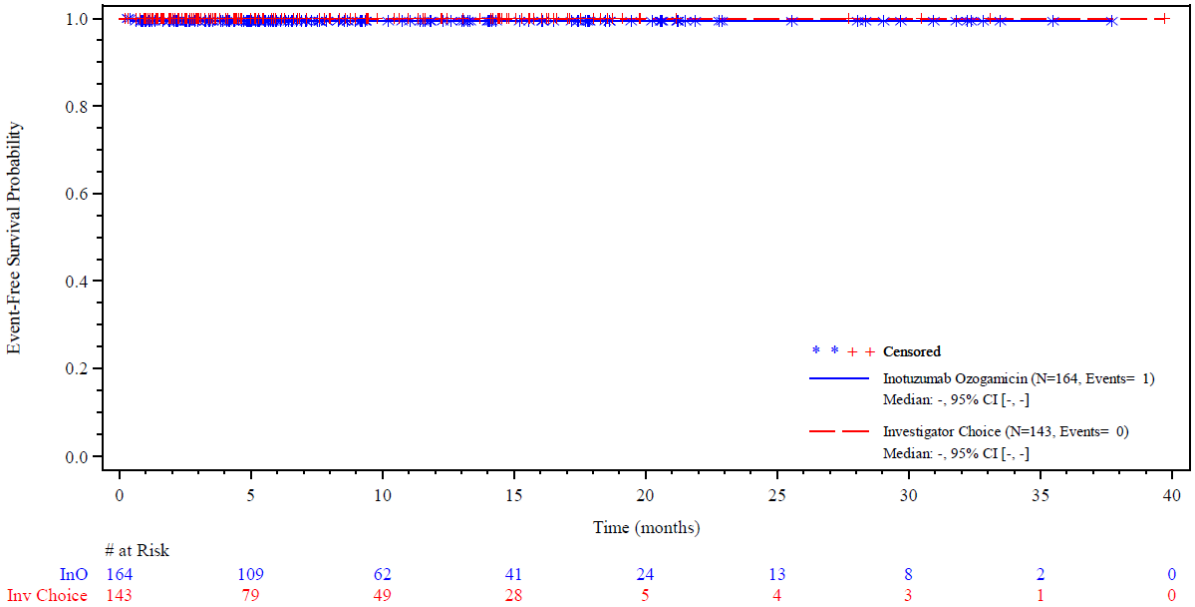


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen* (einschl. Zysten und Polypen) CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

Tabelle 4-64: Ergebnisse UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Safety-Population[e]	131/164 (79,9)	0,3 [0,2; 0,3]	124/143 (86,7)	0,2 [0,2; 0,2]	0,743 [0,577; 0,953]; p = 0,0138 0,614 [0,331; 1,139]; 0,923 [0,836; 1,020]; -0,066 [-0,149; 0,016]; p = 0,1214
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Safety-Population[e]	48/164 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	79/143 (55,2)	1,3 [0,6; n. e.]	0,393 [0,274; 0,564]; p < 0,0001 0,330 [0,205; 0,531]; 0,527 [0,398; 0,697]; -0,262 [-0,369; -0,155]; p < 0,0001

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Untersuchungen					
Safety-Population[e]	50/164 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/143 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,272 [0,817; 1,979]; p = 0,2833 1,457 [0,869; 2,443]; 1,312 [0,902; 1,910]; 0,072 [-0,026; 0,170]; p = 0,1539
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Safety-Population[e]	27/164 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/143 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,704 [0,421; 1,176]; p = 0,1763 0,681 [0,386; 1,203]; 0,731 [0,460; 1,162]; -0,060 [-0,150; 0,029]; p = 0,1826
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Safety-Population[e]	27/164 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/143 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,884 [0,513; 1,525]; p = 0,6571 0,924 [0,503; 1,700]; 0,939 [0,576; 1,531]; -0,011 [-0,093; 0,072]; p = 0,8006
Leber- und Gallenerkrankungen					
Safety-Population[e]	28/164 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/143 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,972 [0,998; 3,895]; p = 0,0462 2,264 [1,097; 4,670]; 2,019 [1,072; 3,805]; 0,086 [0,013; 0,158]; p = 0,0254
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes					
Safety-Population[e]	21/164 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/143 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,605 [0,770; 3,345]; p = 0,2015 1,720 [0,806; 3,670]; 1,640 [0,823; 3,269]; 0,050 [-0,018; 0,118]; p = 0,1528

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Safety-Population[e]	9/164 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/143 (10,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,464 [0,202; 1,064]; p = 0,0634 0,492 [0,208; 1,165]; 0,524 [0,239; 1,148]; -0,050 [-0,111; 0,011]; p = 0,0992
Erkrankungen des Nervensystems					
Safety-Population[e]	7/164 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/143 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,561 [0,213; 1,479]; p = 0,2365 0,588 [0,216; 1,600]; 0,612 [0,243; 1,538]; -0,027 [-0,079; 0,024]; p = 0,2920
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Safety-Population[e]	9/164 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,919 [0,590; 6,235]; p = 0,2699 1,971 [0,599; 6,482]; 1,931 [0,608; 6,125]; 0,026 [-0,018; 0,071]; p = 0,2543
Gefäßerkrankungen					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/143 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,420 [0,126; 1,399]; p = 0,1449 0,425 [0,125; 1,443]; 0,444 [0,139; 1,413]; -0,031 [-0,076; 0,013]; p = 0,1606
Herzerkrankungen					
Safety-Population[e]	6/164 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,820 [0,564; 14,094]; p = 0,1875 2,692 [0,547; 13,260]; 2,659 [0,541; 13,060]; 0,023 [-0,012; 0,058]; p = 0,2042

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/143 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,350 [0,068; 1,804]; p = 0,1890 0,357 [0,069; 1,840]; 0,360 [0,071; 1,831]; -0,022 [-0,057; 0,013]; p = 0,1980
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/143 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,429 [0,078; 2,348]; p = 0,3151 0,442 [0,083; 2,351]; 0,442 [0,084; 2,319]; -0,016 [-0,048; 0,017]; p = 0,3191
Psychiatrische Erkrankungen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,860 [0,121; 6,132]; p = 0,8802 0,845 [0,120; 5,929]; 0,845 [0,122; 5,867]; -0,002 [-0,028; 0,024]; p = 0,8643
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,952 [0,133; 6,836]; p = 0,9612 0,865 [0,123; 6,076]; 0,865 [0,125; 5,998]; -0,002 [-0,028; 0,024]; p = 0,8831
Augenerkrankungen					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,416 [0,037; 4,615]; p = 0,4610 0,440 [0,037; 5,200]; 0,459 [0,045; 4,710]; -0,007 [-0,030; 0,015]; p = 0,5071

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000264 [0,000; n. e.]; p = 0,3465 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3458

Quelle:(69, 70)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis, VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

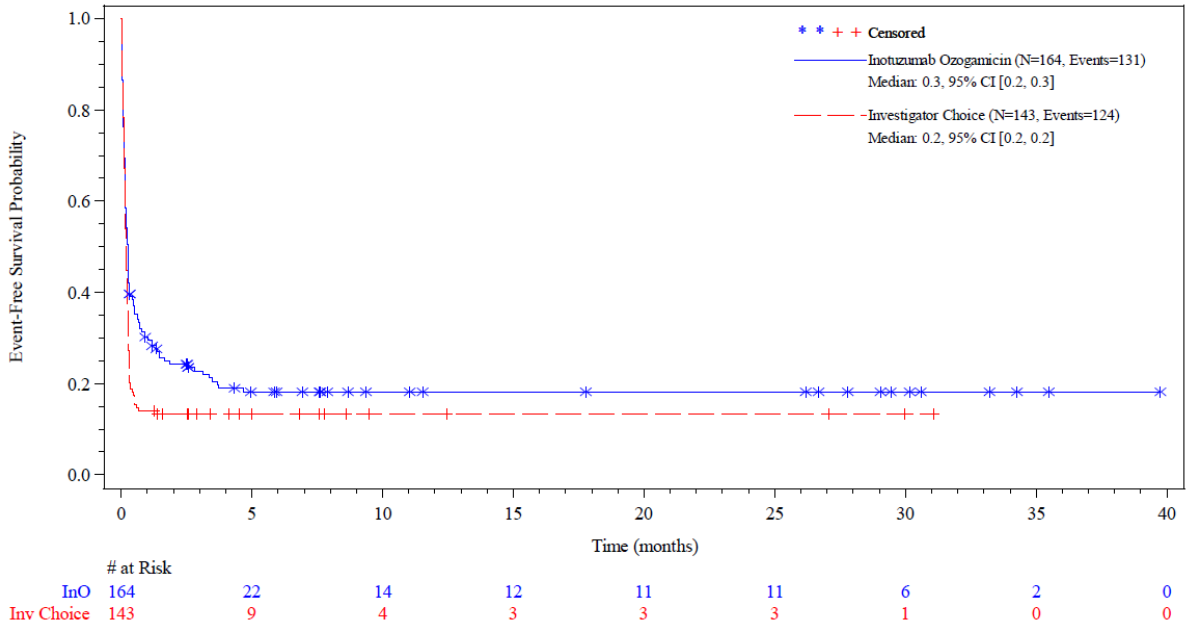


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

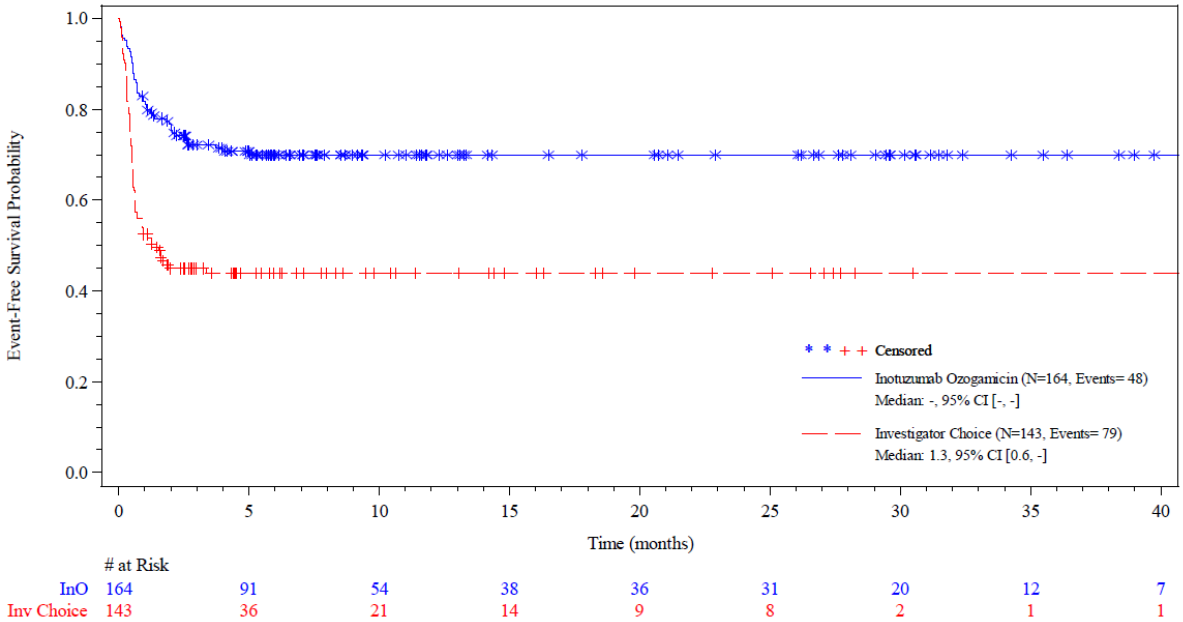


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

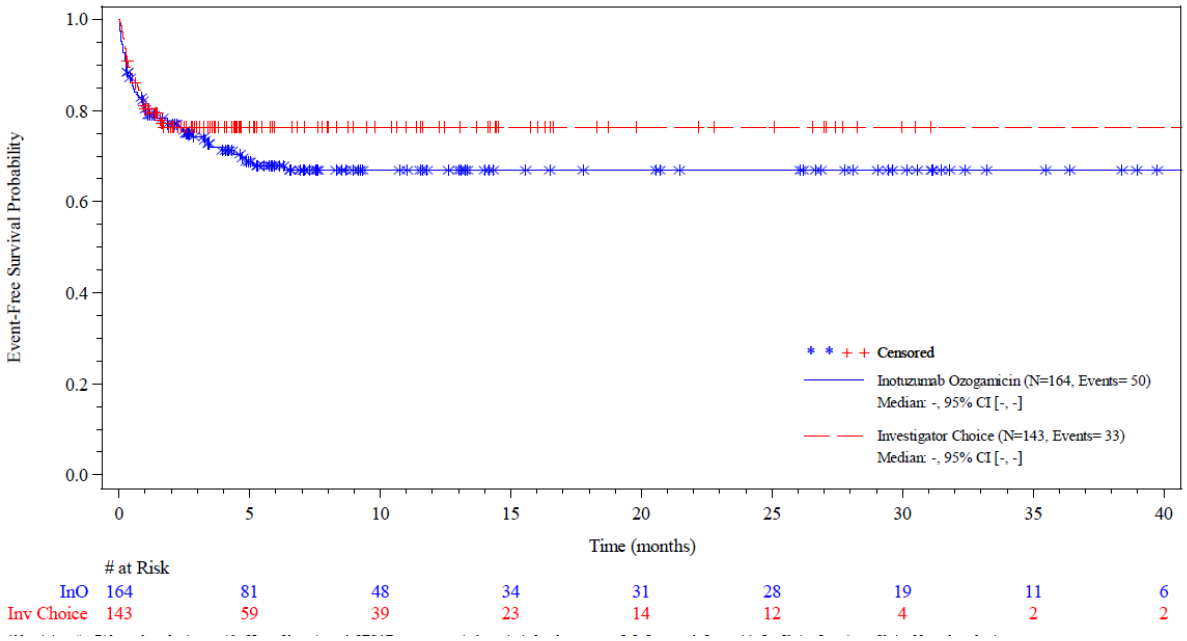


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Untersuchungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

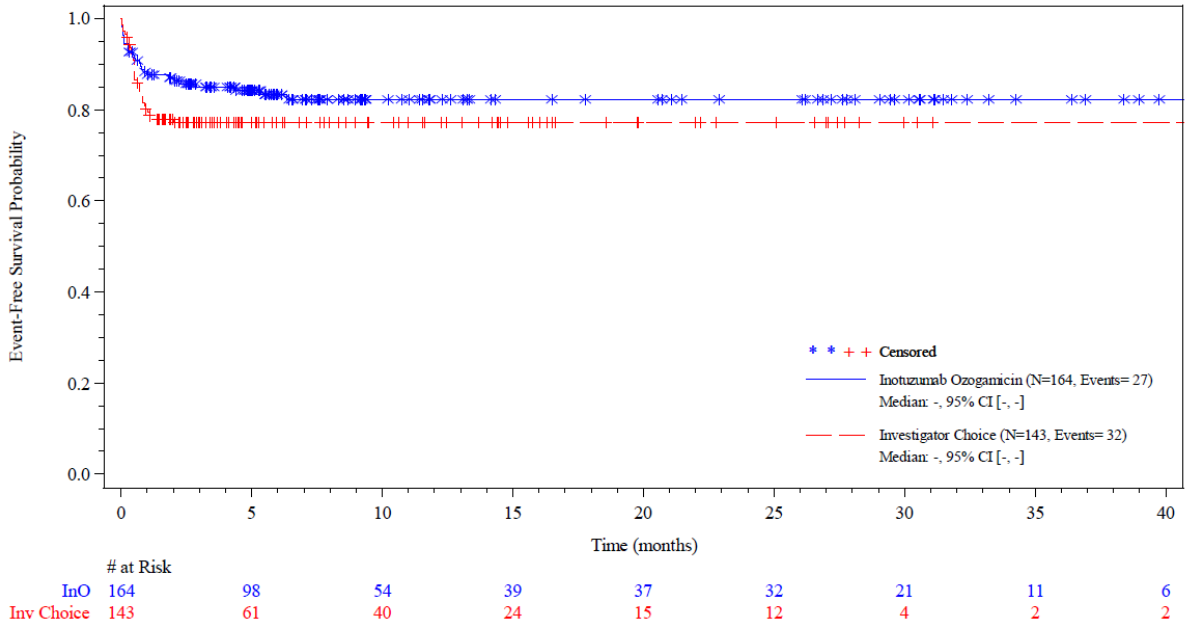


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

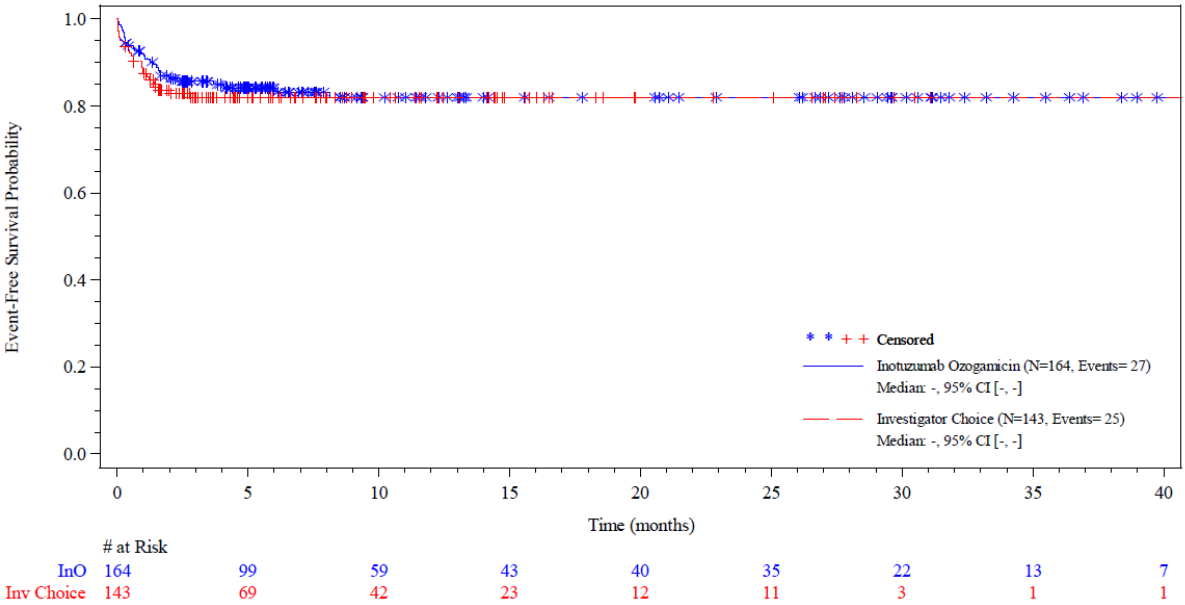


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

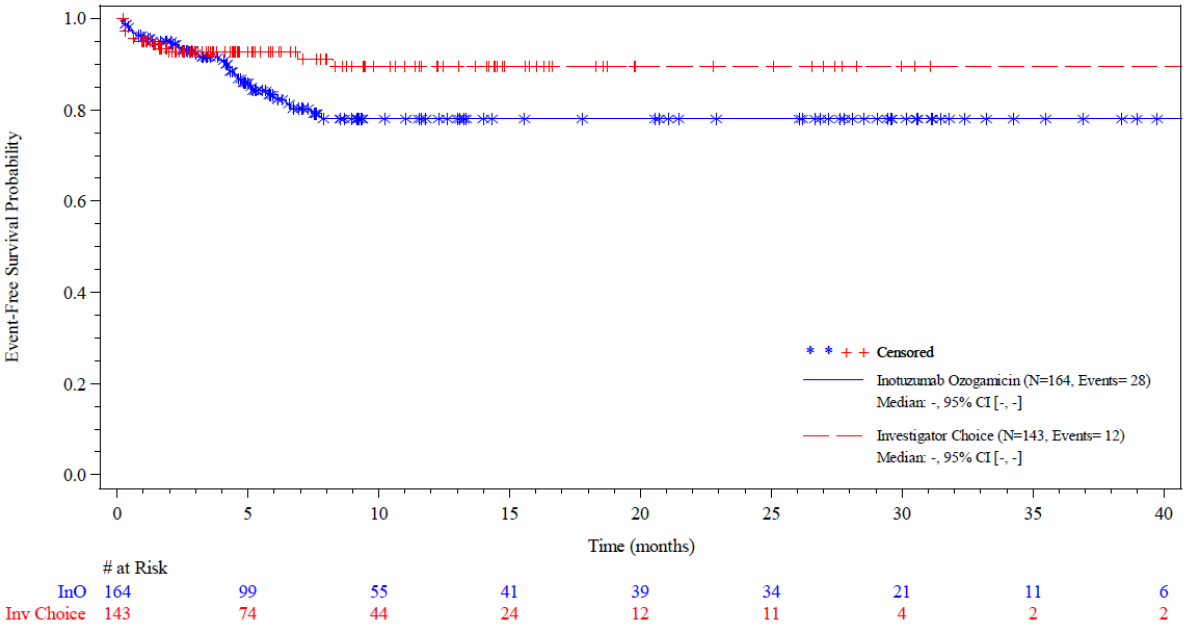


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

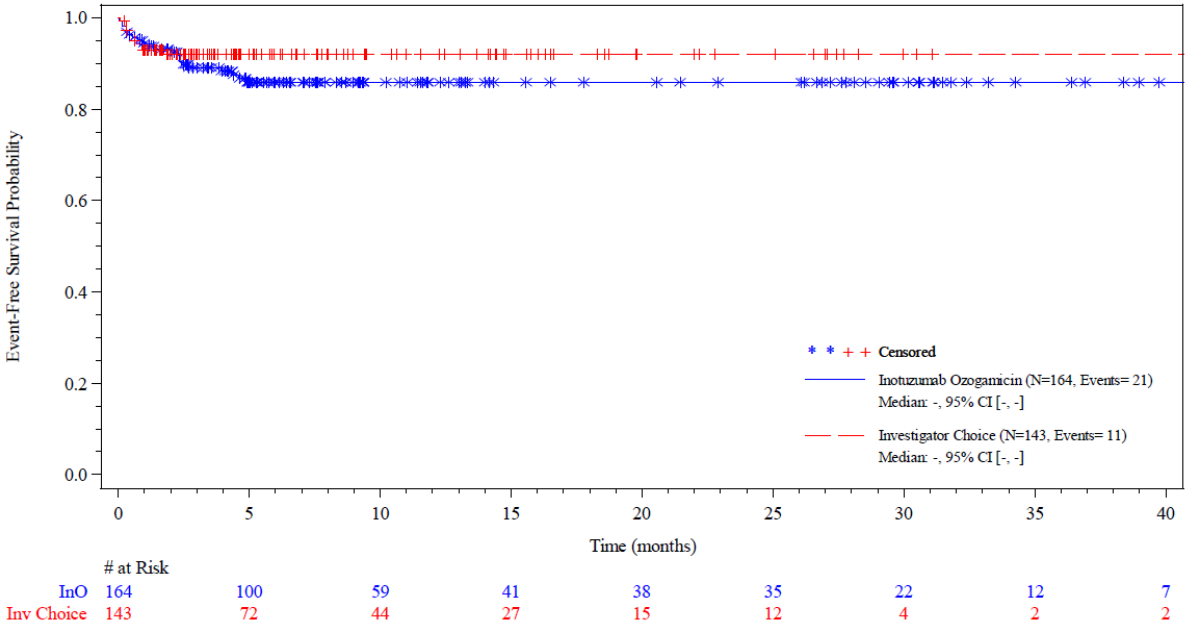


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

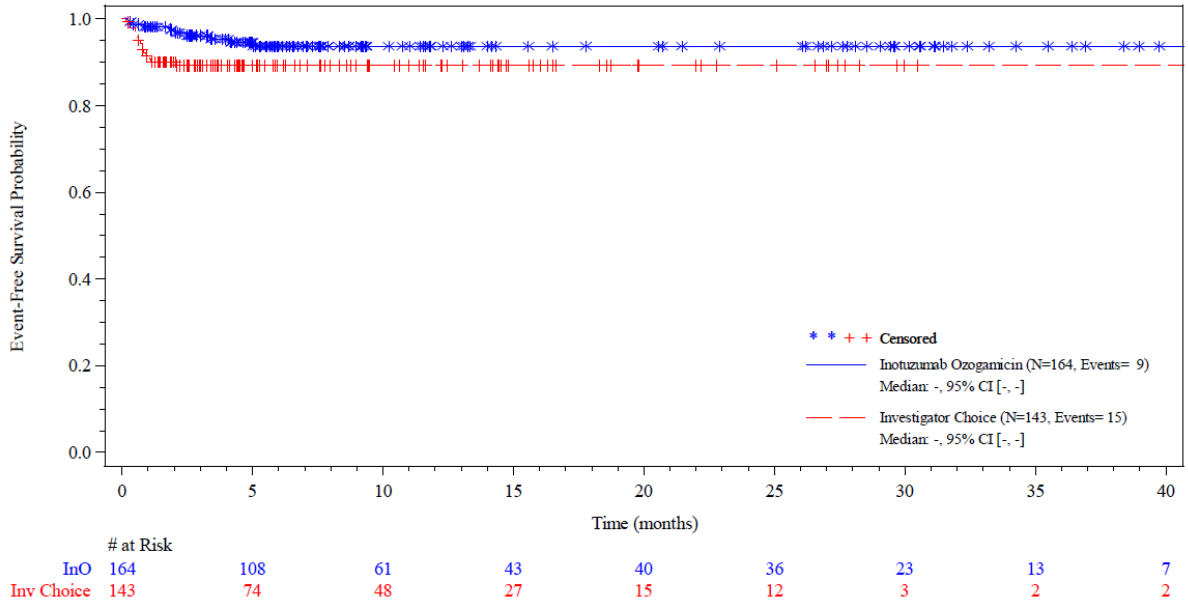


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

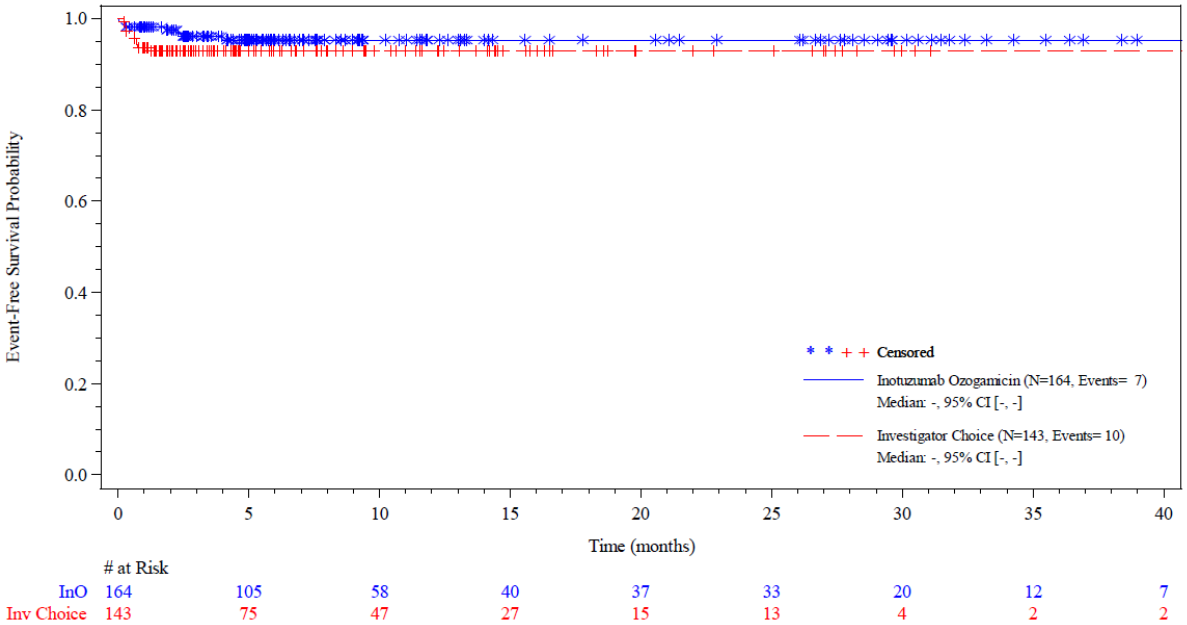


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

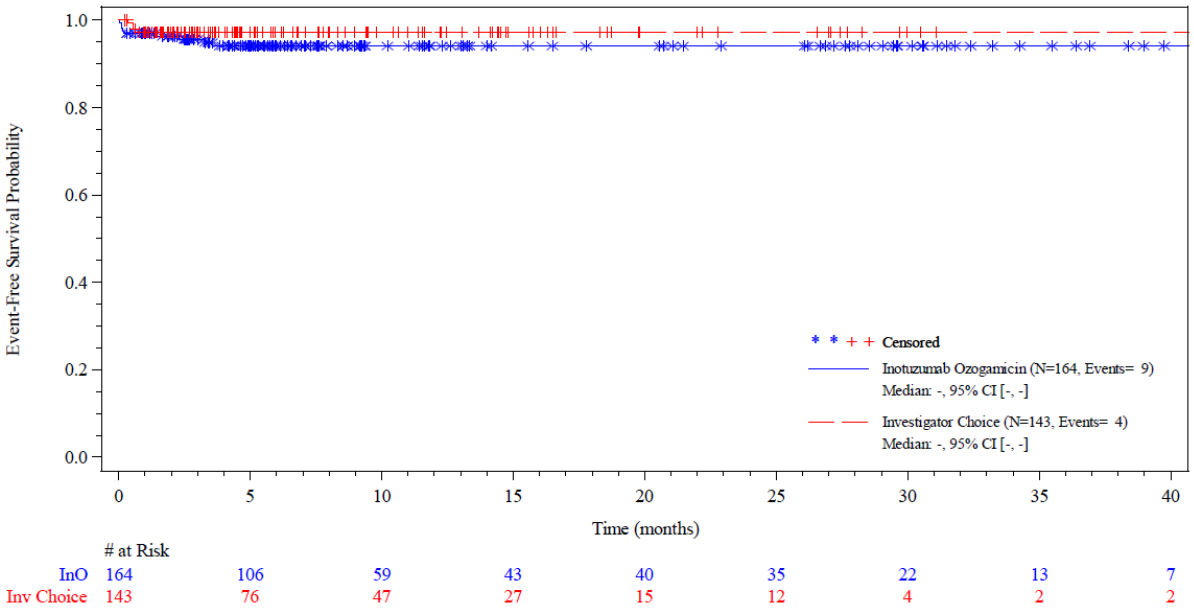


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

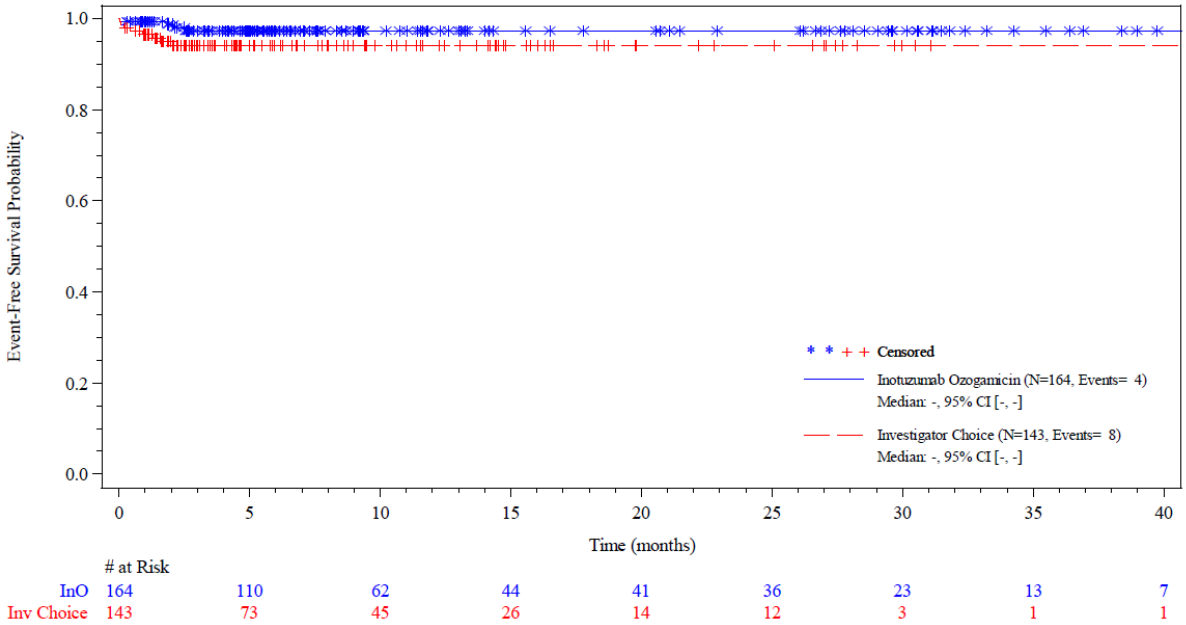


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gefäßerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

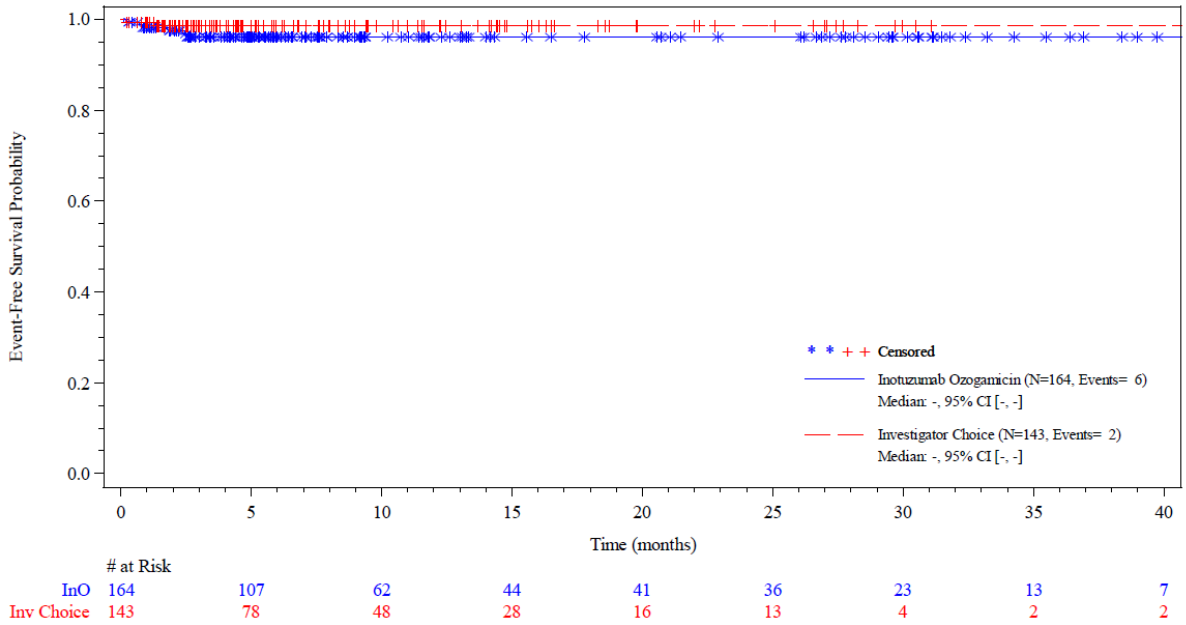


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Herzerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

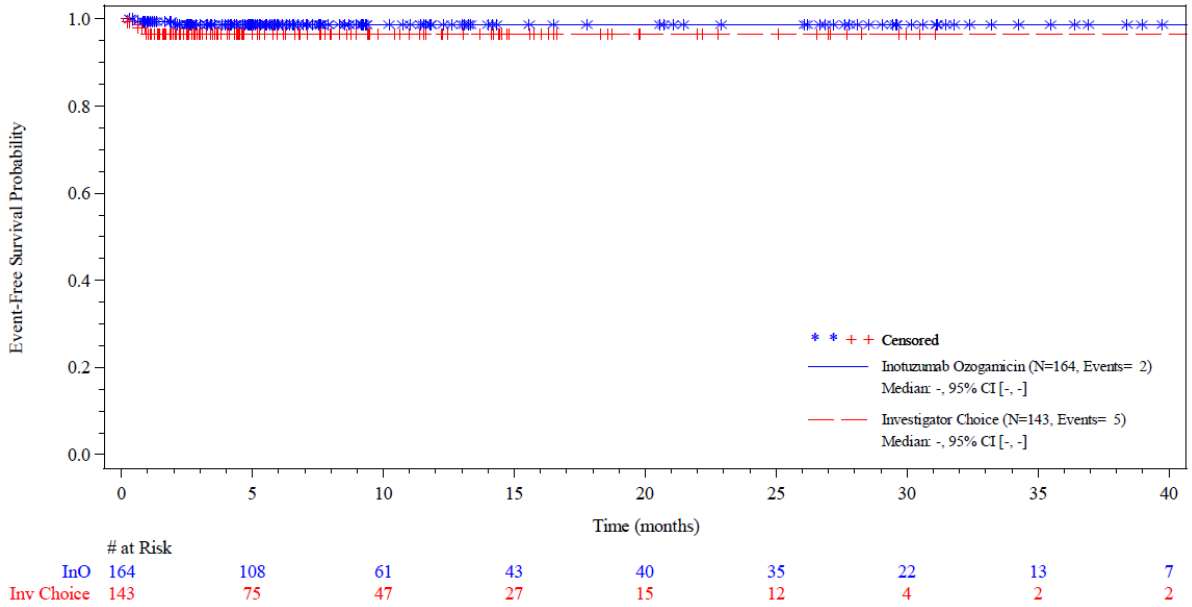


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

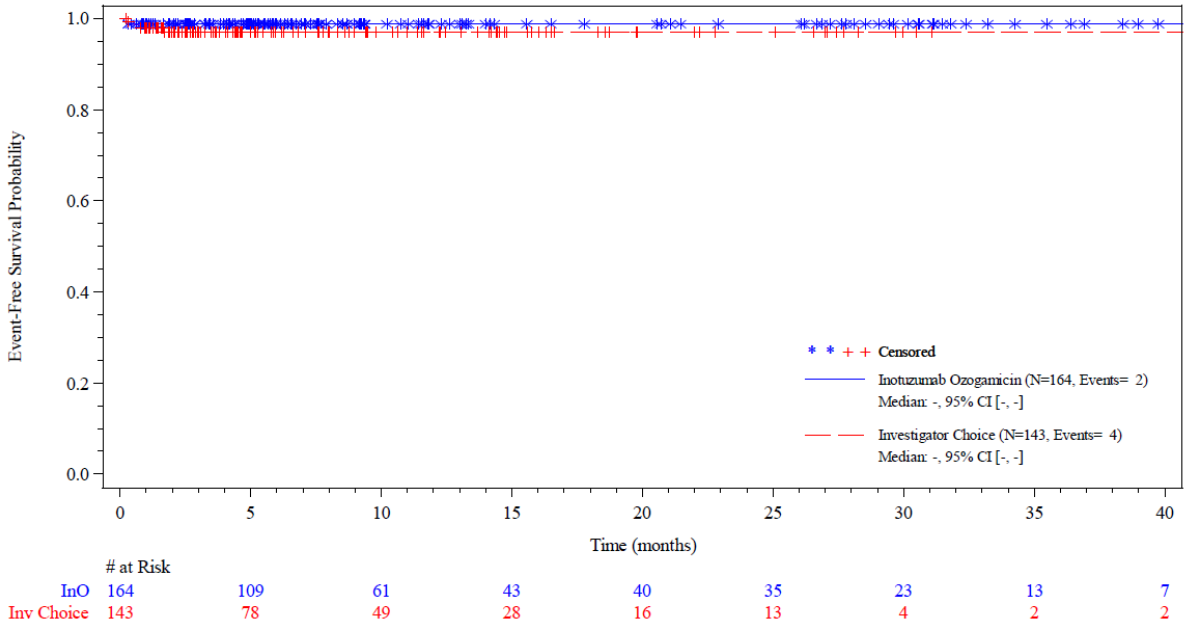


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

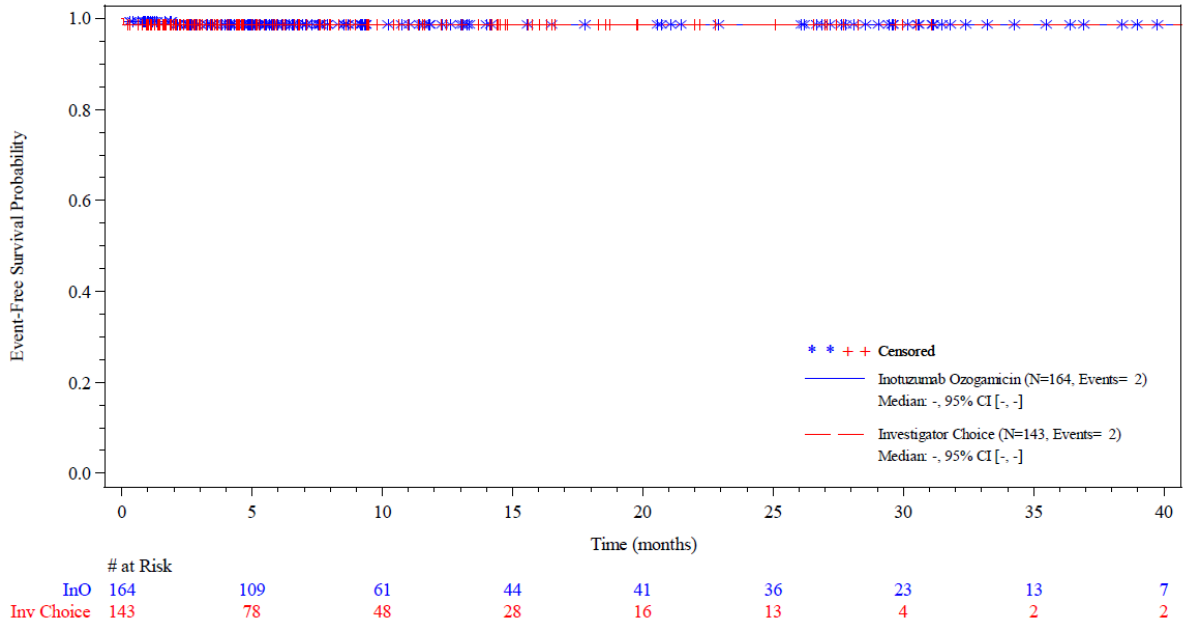


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Psychiatrische Erkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

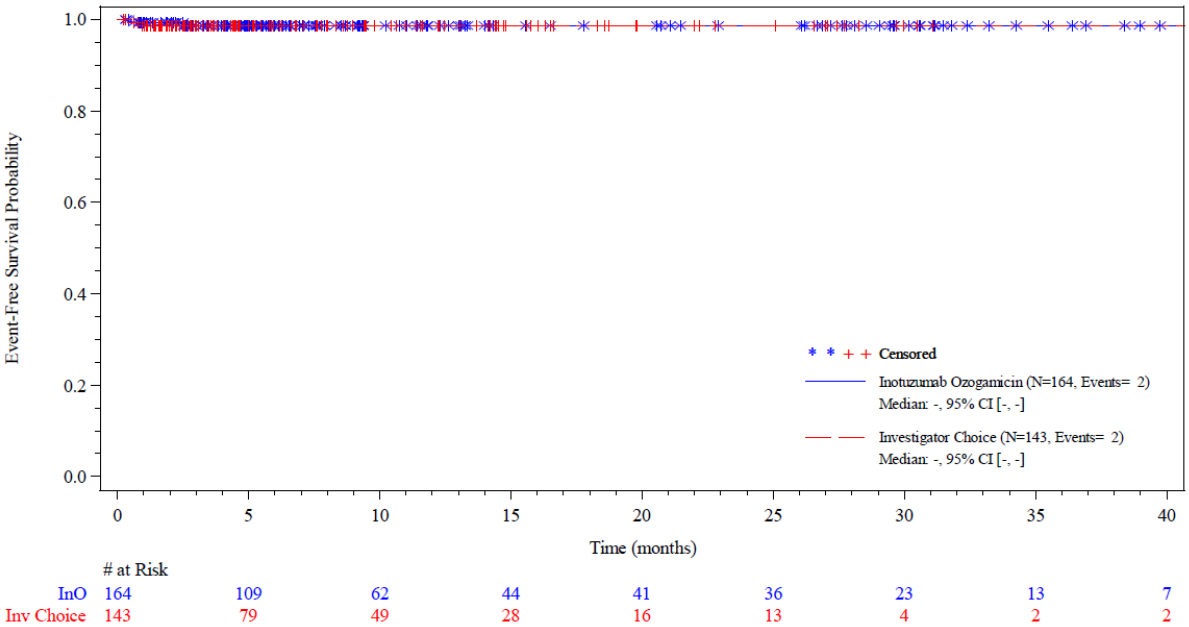


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

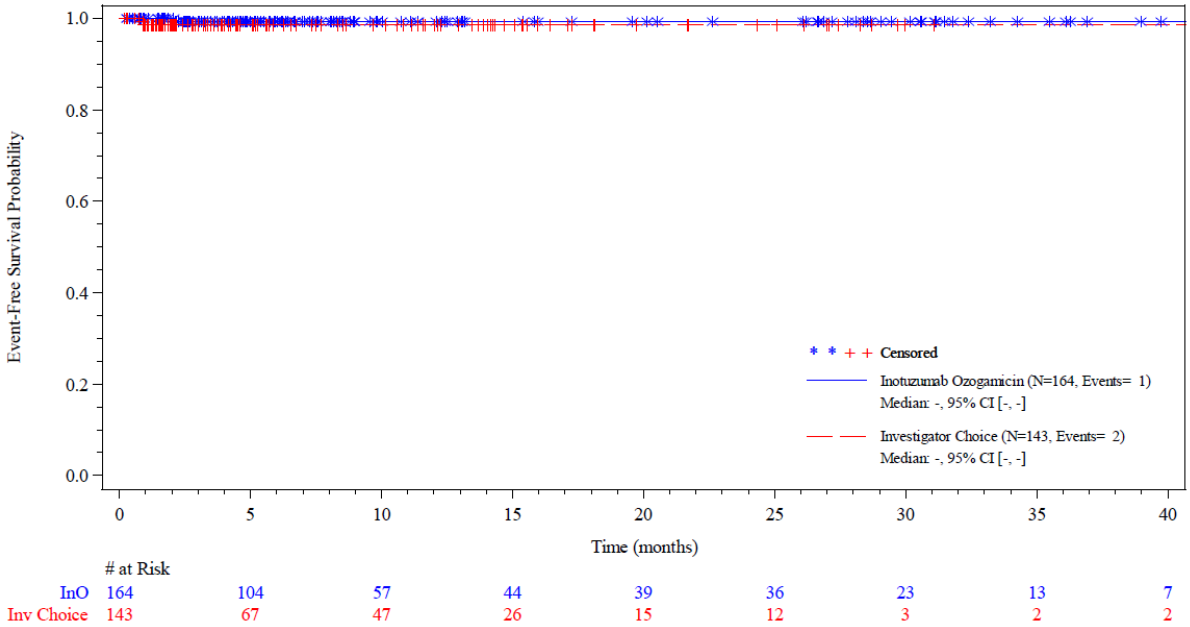


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Augenerkrankungen* CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

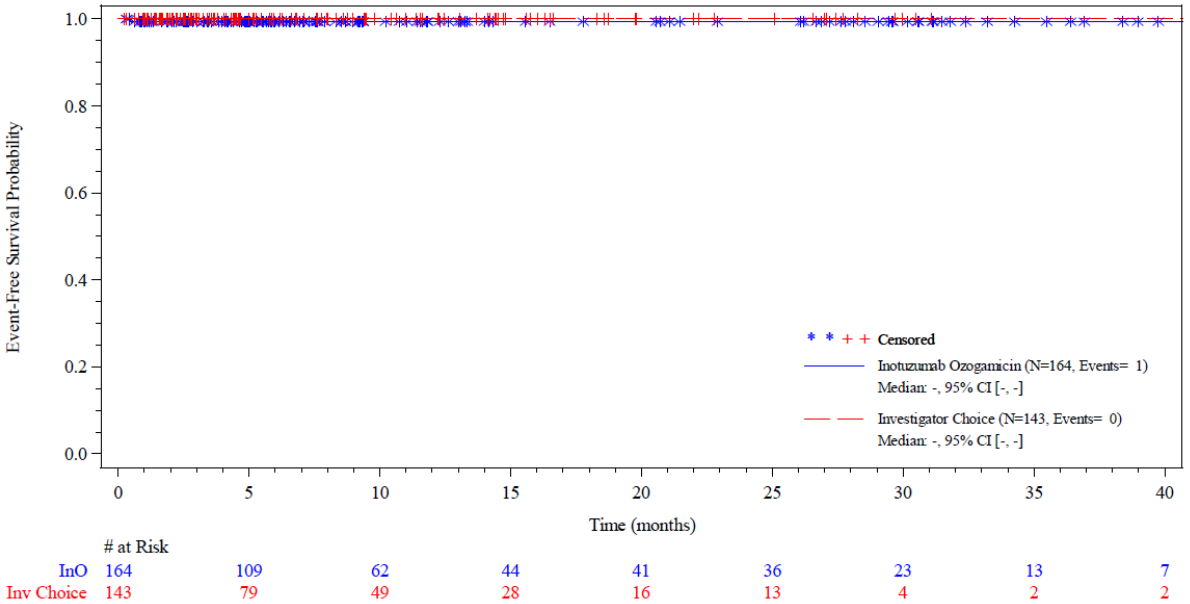


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen* (einschl. Zysten und Polypen) CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle:(69, 70)

Bezüglich der UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich für die SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 2,280 (1,099 - 4,730); p = 0,0230]. Hingegen zeigt sich aber in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 0,382 (0,266 - 0,550); p < 0,0001 und HR (95 %-KI: 0,738 (0,574 - 0,948); p = 0,0167]. In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigt Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien (82).

Bezüglich der anderen SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nachfolgend auf Tabelle 4-63 sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der dargestellten SOC abgebildet (Abbildung 4-60 bis Abbildung 4-77).

In den Sensitivitätanalysen zum Datenschnitt vom 04.01.2017 zeigten sich im Inotuzumab Ozogamicin-Arm je ein Fall mehr in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* und im Kontrollarm zwei Fälle mehr in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* im Vergleich zum Datenschnitt vom 08.03.2017. Die Ergebnisse der anderen UE von besonderem Interesse nach SOC blieben unverändert.

Auf Tabelle 4-64folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt 04.01.2017 abgebildet (Abbildung 4-78 bis Abbildung 4-95).

UE von besonderem Interesse gemäß Preferred Terms der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Tabelle 4-65: Ergebnisse UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI];** **RR [95 % KI];** **ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Krankheitsprogression					
Safety-Population[e]	8/164 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/143 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,322 [0,431; 4,056]; p = 0,6246 1,411 [0,456; 4,361] 1,398 [0,465; 4,205] 0,014 [-0,031; 0,059]; p = 0,5446

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Pyrexie					
Safety-Population[e]	5/164 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/143 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,536 [0,175; 1,641]; p = 0,2673 0,552 [0,179; 1,705] 0,561 [0,188; 1,676] -0,024 [-0,071; 0,022]; p = 0,2904
Müdigkeit/Fatigue					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,162 [0,260; 5,197]; p = 0,8439 1,173 [0,259; 5,322] 1,169 [0,267; 5,123] 0,004 [-0,030; 0,037]; p = 0,8357
Multiorganversagen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,796 [0,112; 5,653]; p = 0,8193 0,816 [0,112; 5,966] 0,824 [0,124; 5,451] -0,003 [-0,028; 0,023]; p = 0,8411
Schmerzen					
Safety-Population[e]	3/164 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,846 [0,170; 4,208]; p = 0,8377 0,879 [0,170; 4,542] 0,884 [0,182; 4,287] -0,002 [-0,033; 0,028]; p = 0,8789
Asthenie					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,578 [0,288; 8,638]; p = 0,5960 1,721 [0,304; 9,761] 1,721 [0,299; 9,919] 0,010 [-0,020; 0,040]; p = 0,5356

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Entzündungen der Schleimhäute					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,298 [0,031; 2,874]; p = 0,2665 0,283 [0,028; 2,817] 0,283 [0,027; 2,934] -0,015 [-0,041; 0,011]; p = 0,2585
Katheter-assoziierte Infektionen					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2770 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] -0,007 [-0,020; 0,007]; p = 0,2980
Brustschmerzen					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000727 [0,000; n. e.]; p = 0,3428 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3657
Extravasation					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2994 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] -0,007 [-0,020; 0,007]; p = 0,2994
Gangstörung					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0000000106 [0,000; n. e.]; p = 0,2568 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3367

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Hernien					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2636 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] -0,007 [-0,021; 0,007]; p = 0,2636
Ödeme					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00000063 [0,000; n. e.]; p = 0,3827 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] 0,006 [-0,006; 0,017]; p = 0,3711
periphere Ödeme					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000688 [0,000; n. e.]; p = 0,3576 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3367
Xerose					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000656E [0,000; n. e.]; p = 0,3711 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,017]; p = 0,3711

Quelle: (71, 72)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel. e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*;					

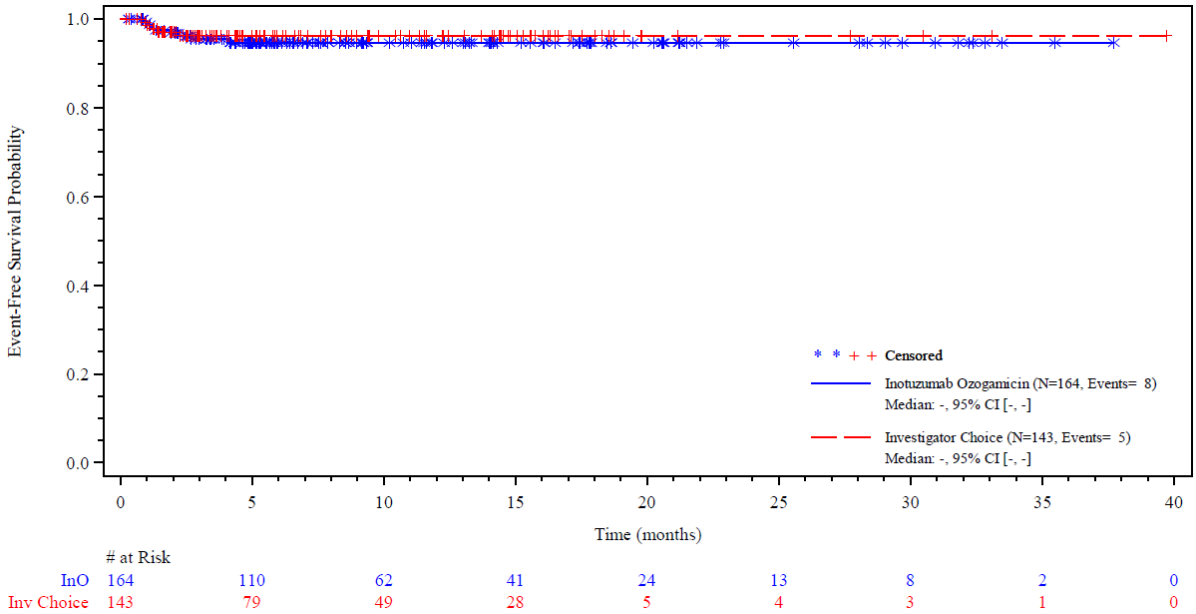


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Krankheitsprogression gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

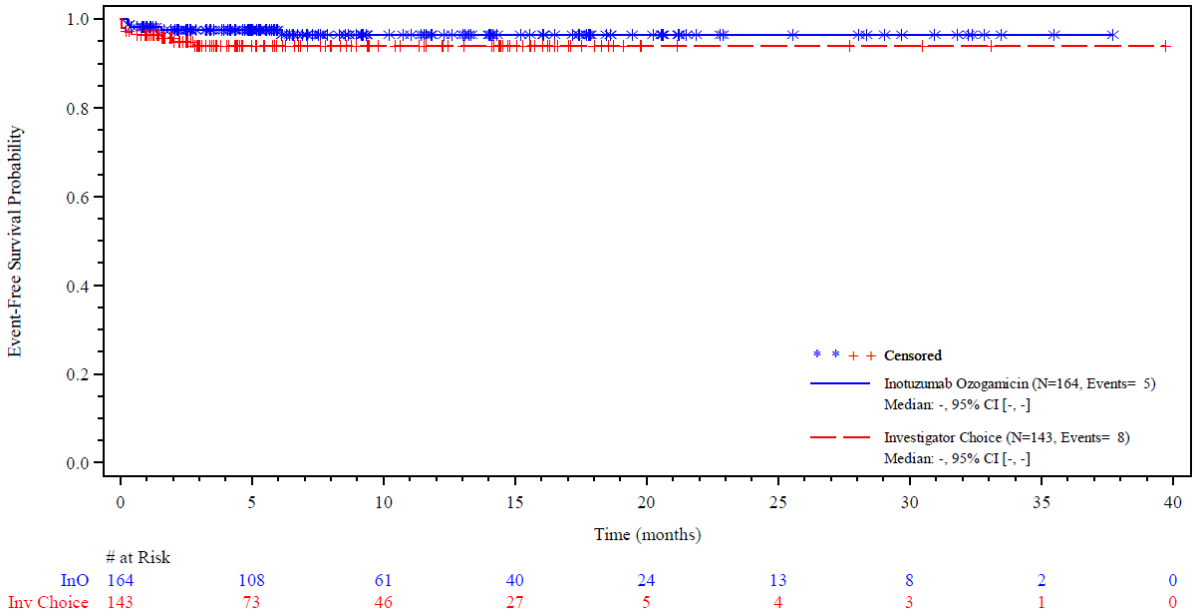


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

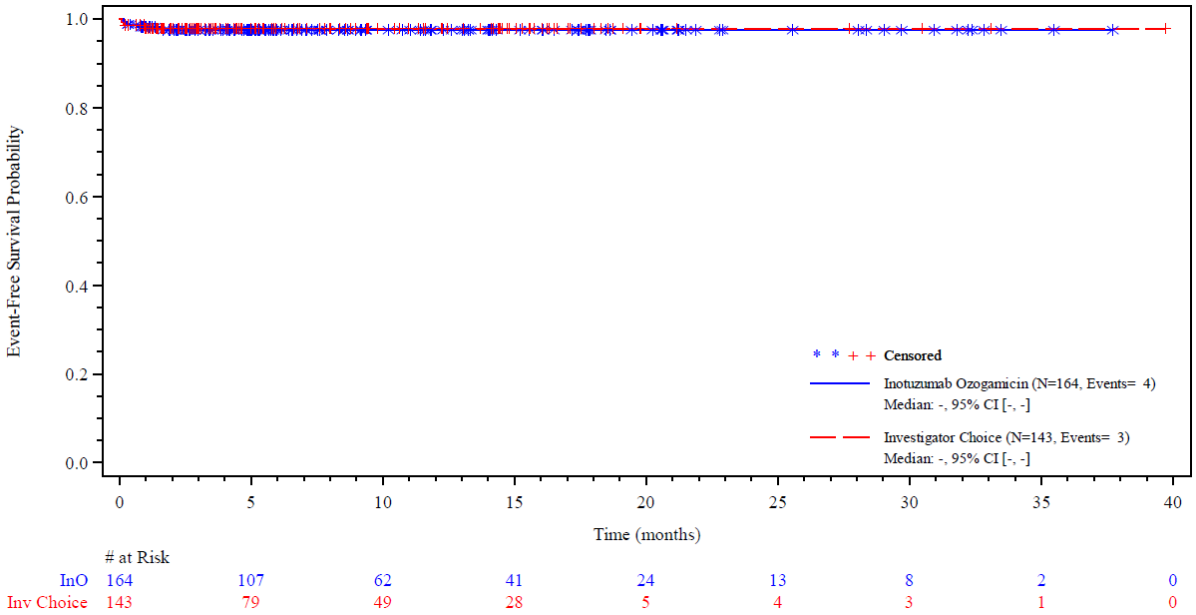


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Müdigkeit/Fatigue gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

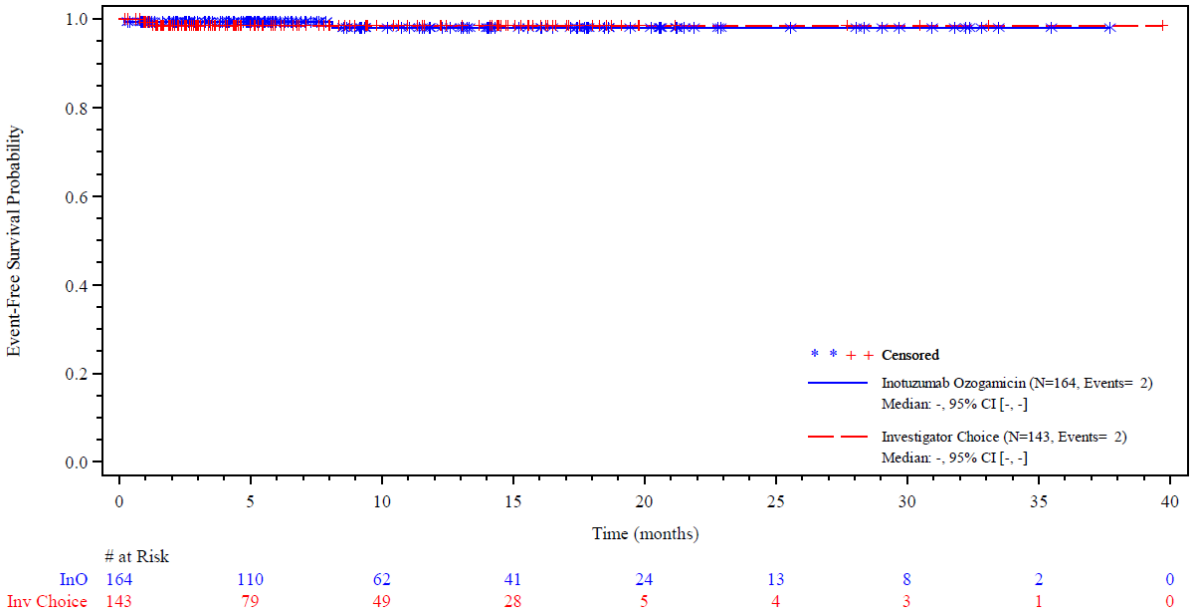


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Multiorganversagen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

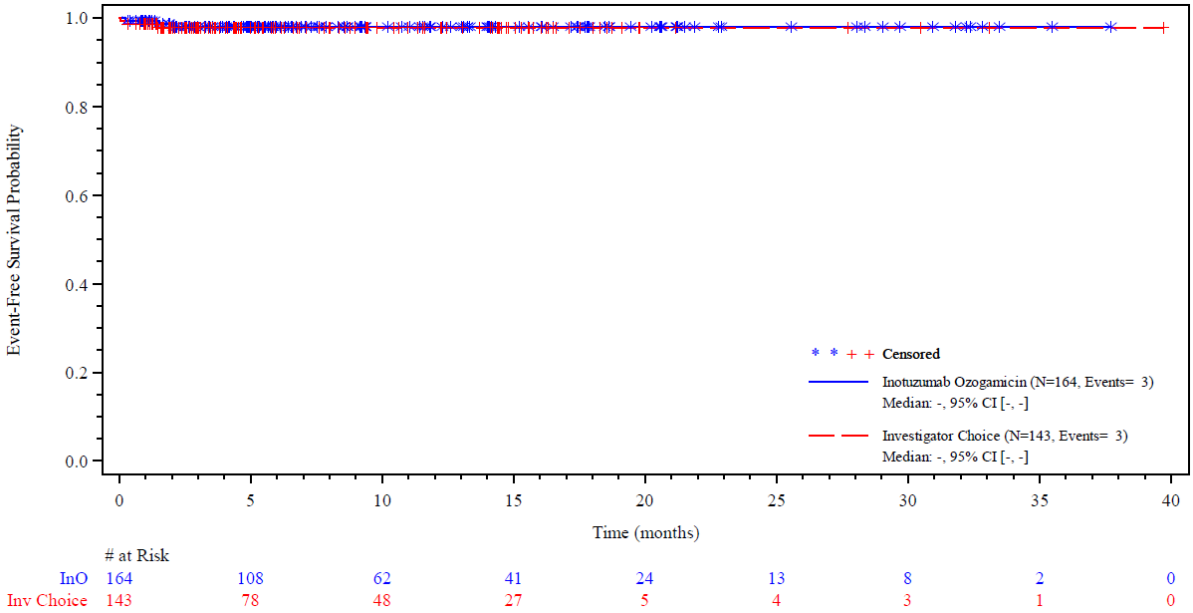


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Schmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

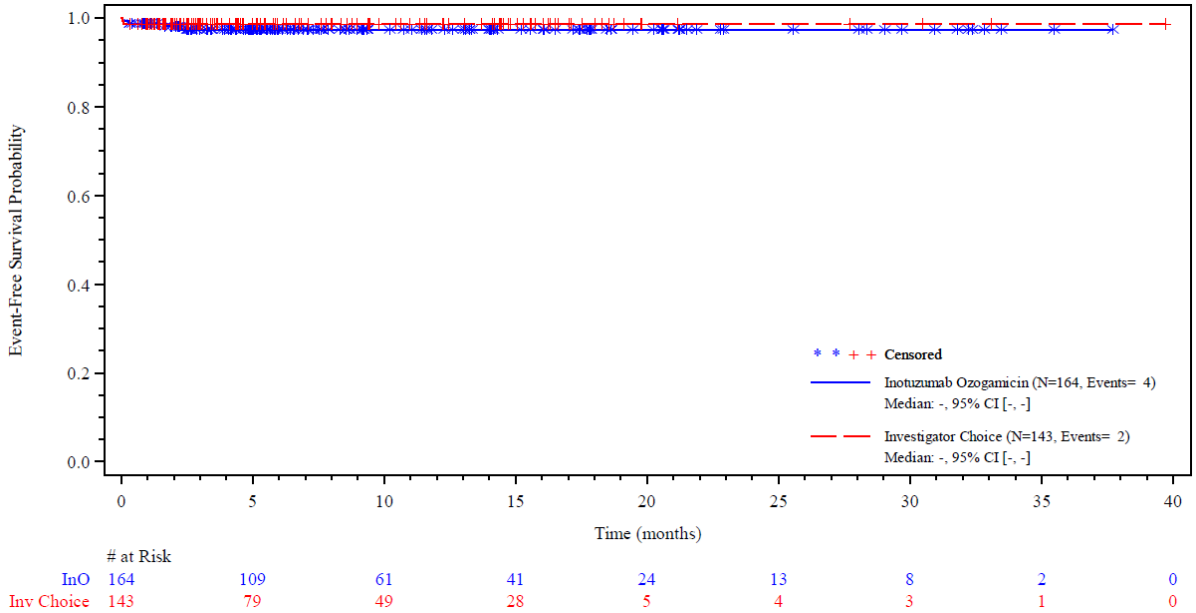


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Asthenie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

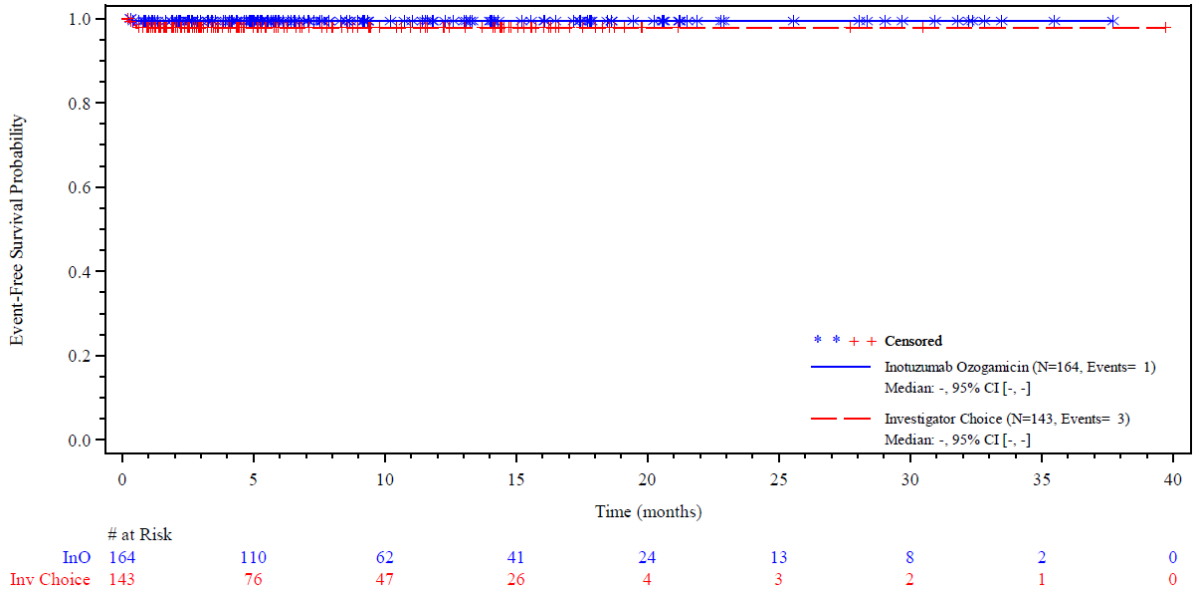


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Entzündungen der Schleimhäute gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

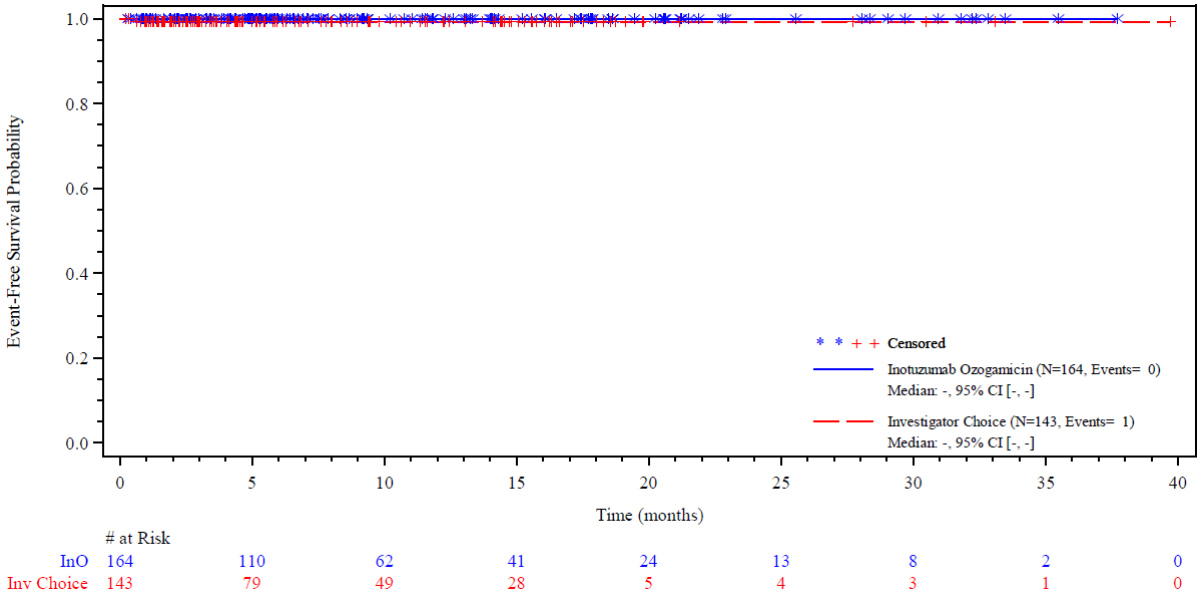


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Katheter-assoziierte Infektionen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

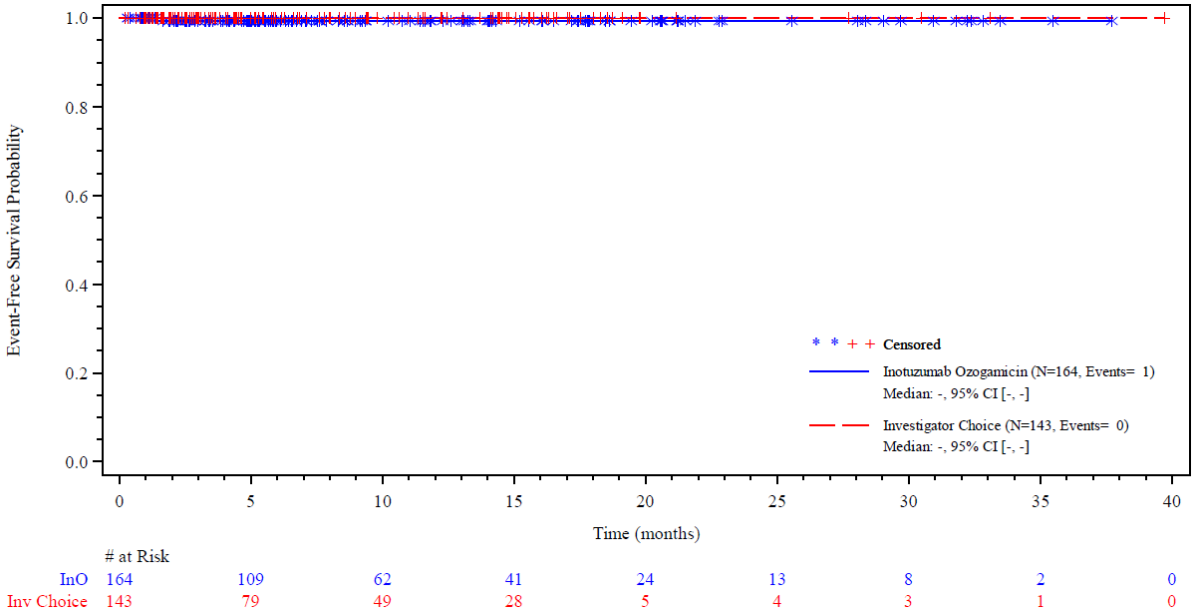


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Brustschmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

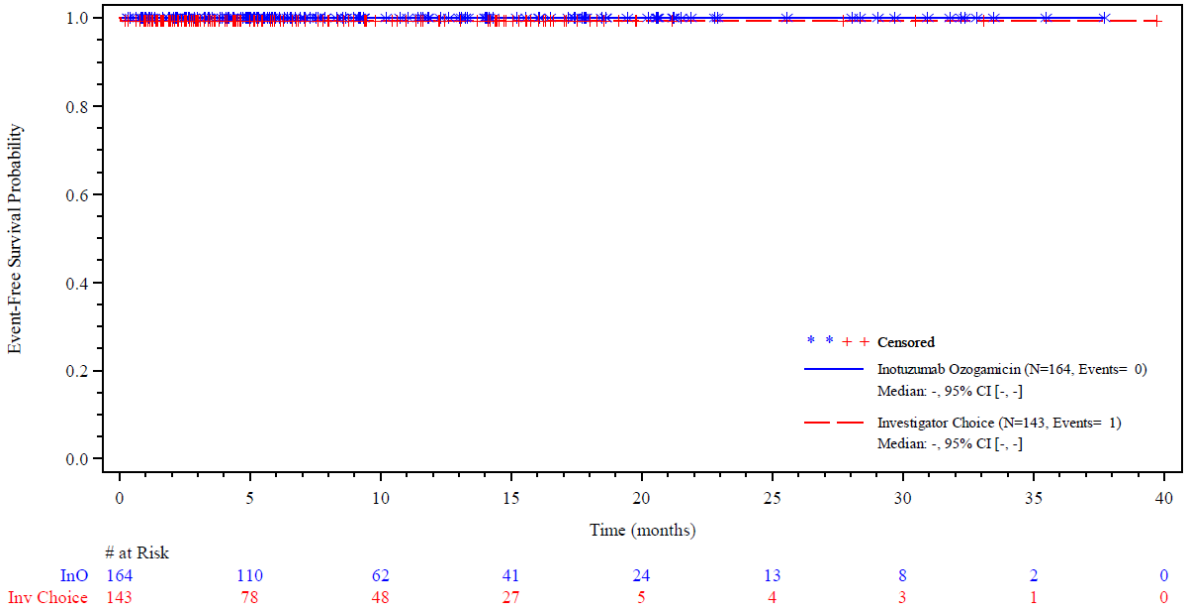


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Extravasation gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

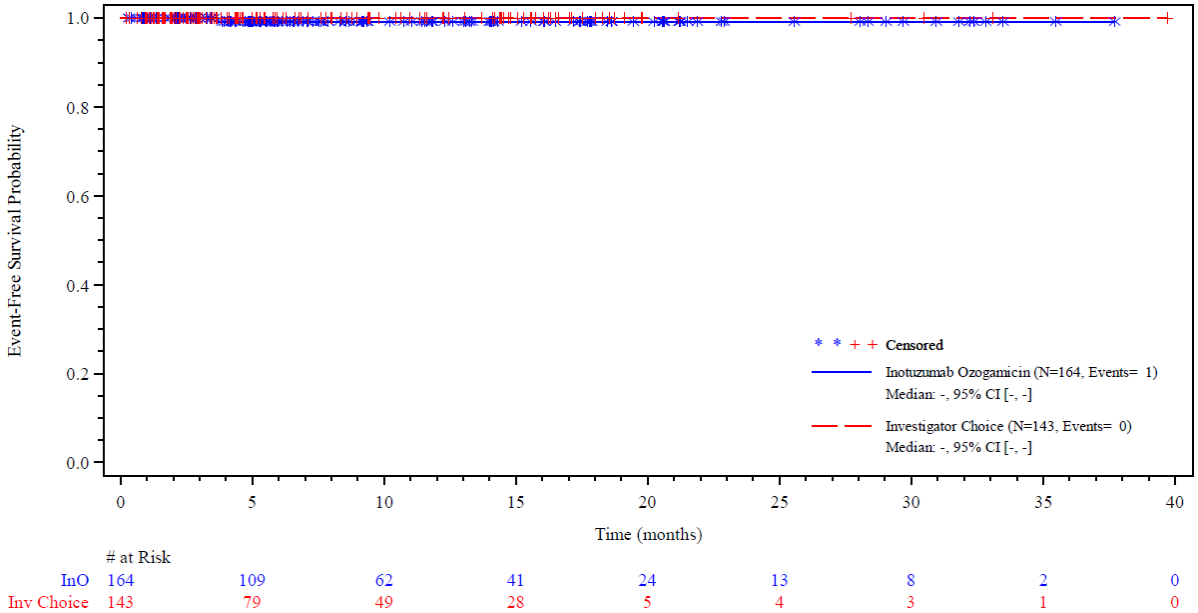


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Gangstörung gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

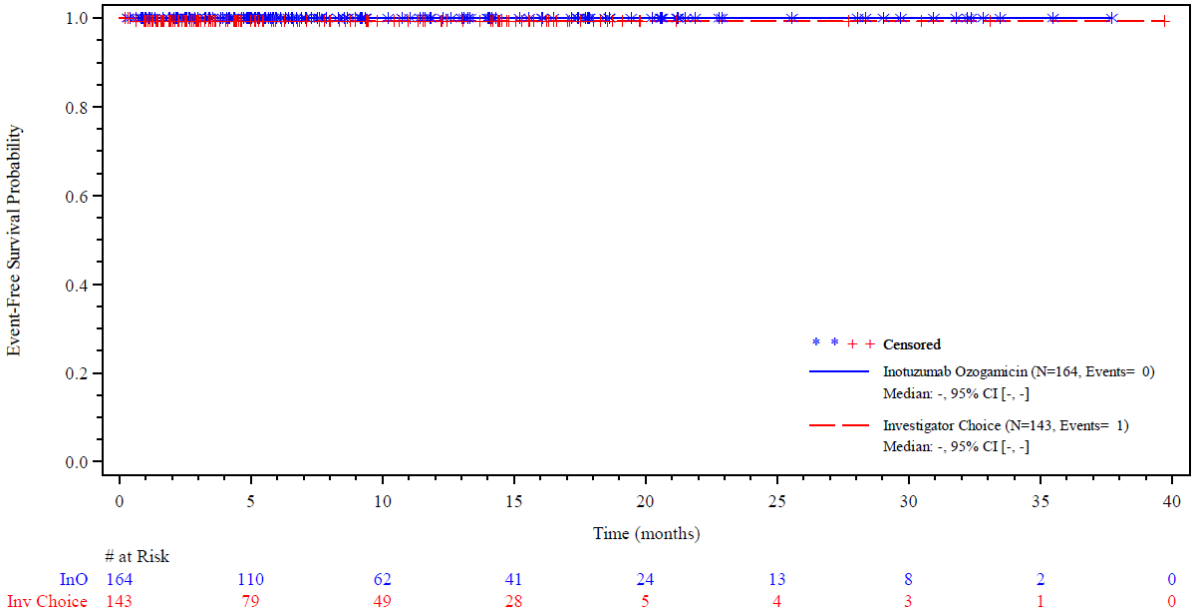


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hernien gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

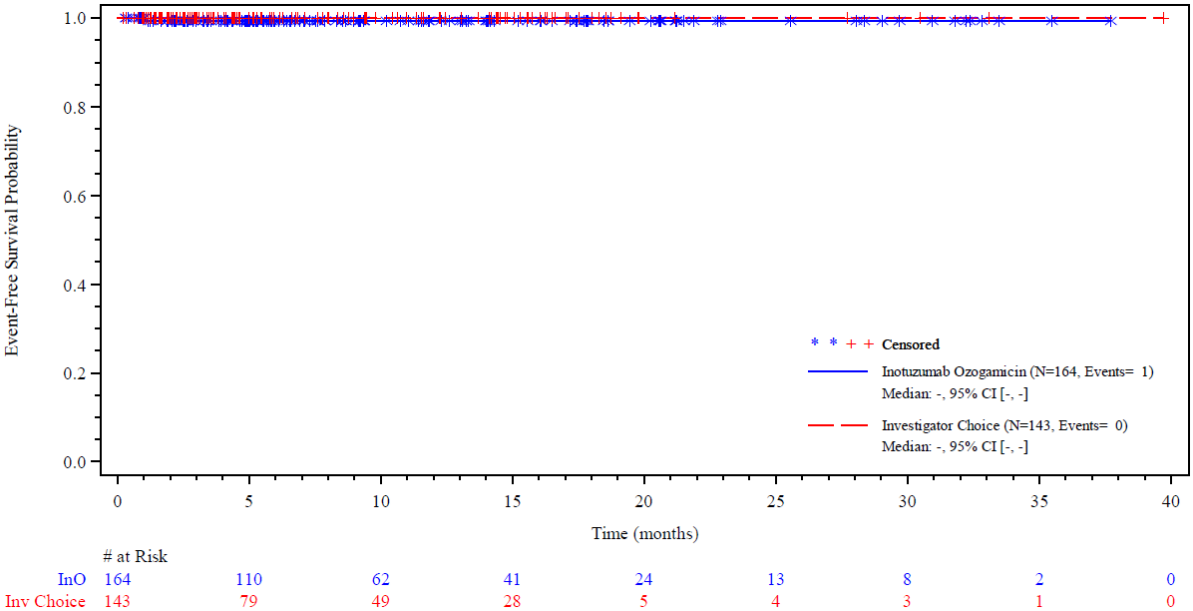


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

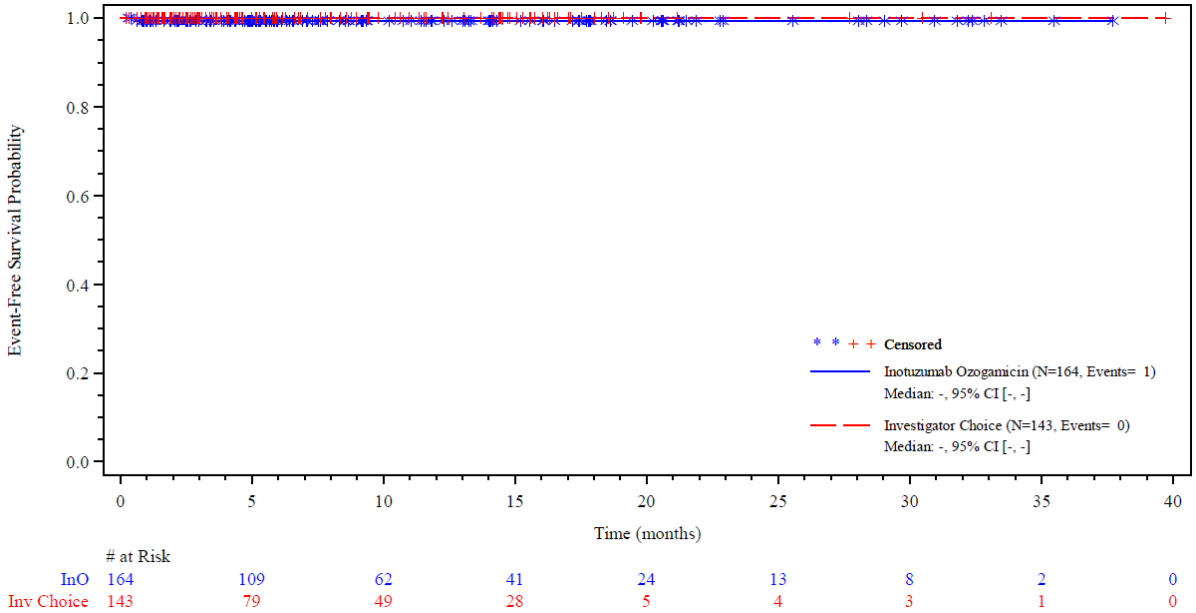


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Periphere Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

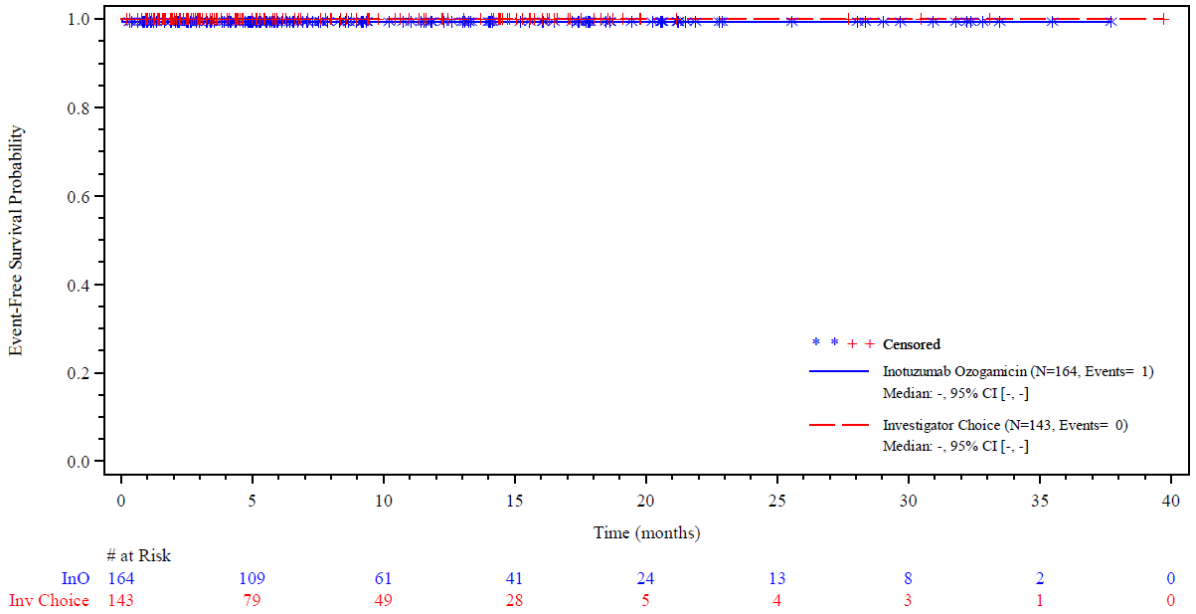


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Xerose gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71, 72)

Tabelle 4-66: Ergebnisse UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
Krankheitsprogression					
Safety-Population[e]	8/164 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/143 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,322 [0,431; 4,056]; p = 0,6246 1,411 [0,456; 4,361] 1,398 [0,465; 4,205] 0,014 [-0,031; 0,059]; p = 0,5446
Pyrexie					
Safety-Population[e]	5/164 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/143 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,536 [0,175; 1,641]; p = 0,2673 0,552 [0,179; 1,705] 0,561 [0,188; 1,676] -0,024 [-0,071; 0,022]; p = 0,2904
Müdigkeit/Fatigue					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,162 [0,260; 5,197]; p = 0,8439 1,173 [0,259; 5,322] 1,169 [0,267; 5,123] 0,004 [-0,030; 0,037]; p = 0,8357
Multiorganversagen					
Safety-Population[e]	2/164 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,796 [0,112; 5,653]; p = 0,8193 0,816 [0,112; 5,966] 0,824 [0,124; 5,451] -0,003 [-0,028; 0,023]; p = 0,8411

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Schmerzen					
Safety-Population[e]	3/164 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,846 [0,170; 4,208]; p = 0,8377 0,879 [0,170; 4,542] 0,884 [0,182; 4,287] -0,002 [-0,033; 0,028]; p = 0,8789
Asthenie					
Safety-Population[e]	4/164 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/143 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,578 [0,288; 8,638]; p = 0,5960 1,721 [0,304; 9,761] 1,721 [0,299; 9,919] 0,010 [-0,020; 0,040]; p = 0,5356
Entzündungen der Schleimhäute					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/143 (2,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,298 [0,031; 2,874]; p = 0,2665 0,283 [0,028; 2,817] 0,283 [0,027; 2,934] -0,015 [-0,041; 0,011]; p = 0,2585
Katheter-assoziierte Infektionen					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2770 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] -0,007 [-0,020; 0,007]; p = 0,2980
Brustschmerzen					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000727 [0,000; n. e.]; p = 0,3428 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3657

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Extravasation					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2994 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] -0,007 [-0,020; 0,007]; p = 0,2994
Gangstörung					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0000000106 [0,000; n. e.]; p = 0,2568 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3367
Hernien					
Safety-Population[e]	0/164 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/143 (0,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000 [0,000; n. e.]; p = 0,2636 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] -0,007 [-0,021; 0,007]; p = 0,2636
Ödeme					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,00000063 [0,000; n. e.]; p = 0,3827 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n.e.] 0,006 [-0,006; 0,017]; p = 0,3711
periphere Ödeme					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000688 [0,000; n. e.]; p = 0,3576 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,018]; p = 0,3367

Studie INO-VATE ALL	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI]; RR [95 % KI]; ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Xerose					
Safety-Population[e]	1/164 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/143 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,000000656E [0,000; n. e.]; p = 0,3711 n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,006 [-0,006; 0,017]; p = 0,3711

Quelle: (70)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die mediane Zeit bis zum ersten Eintreten des UE wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt. Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*;

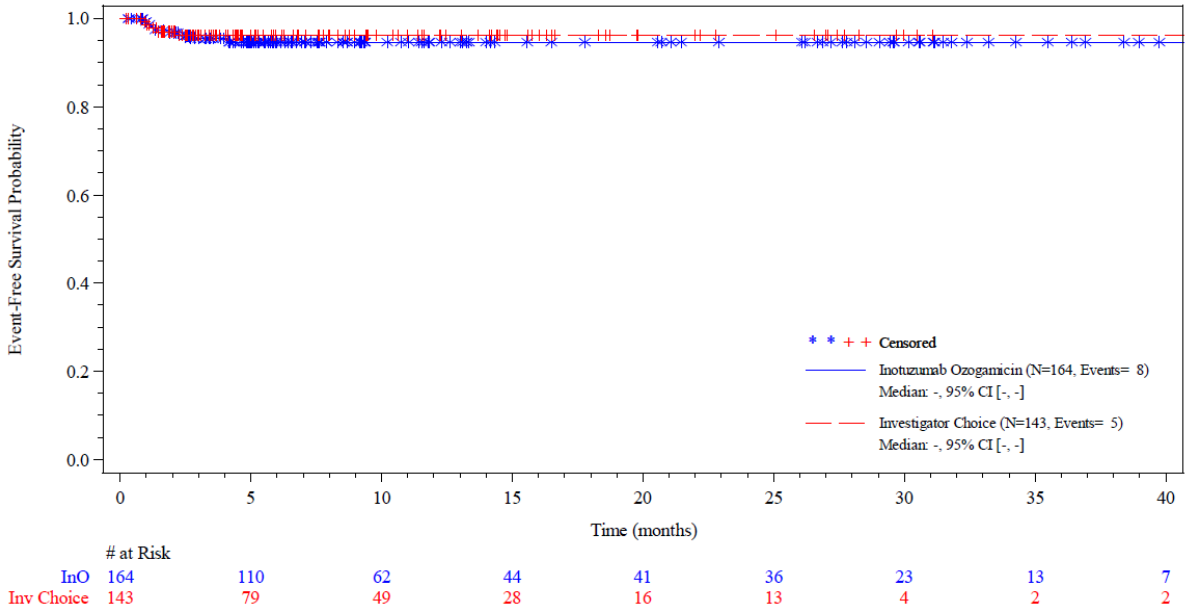


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Krankheitsprogression gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

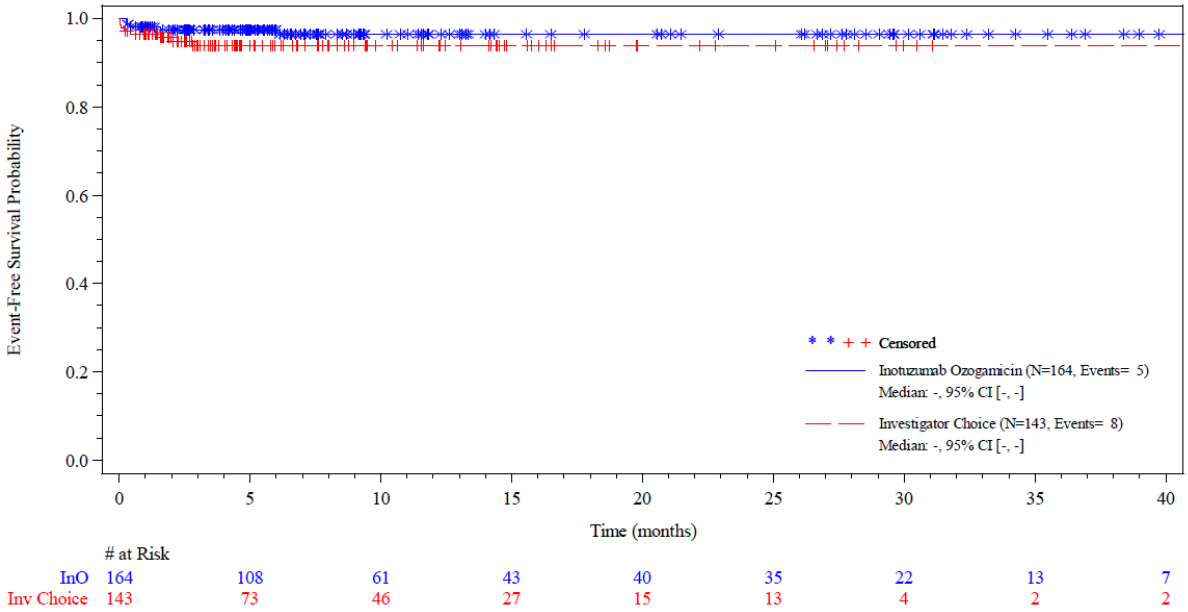


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

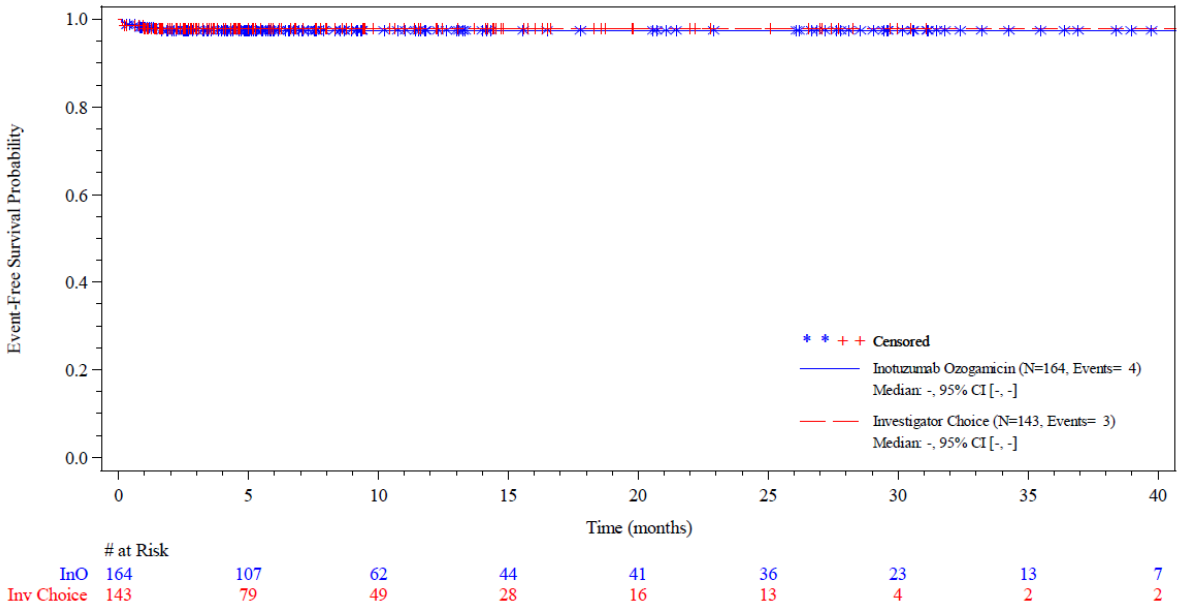


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Müdigkeit/Fatigue gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

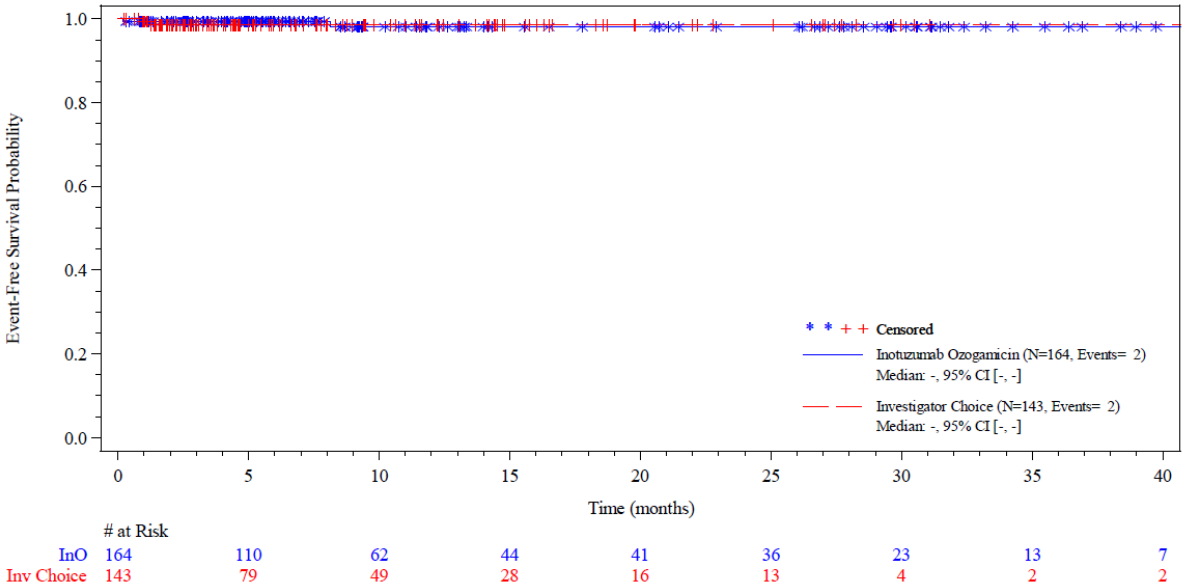


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Multiorganversagen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

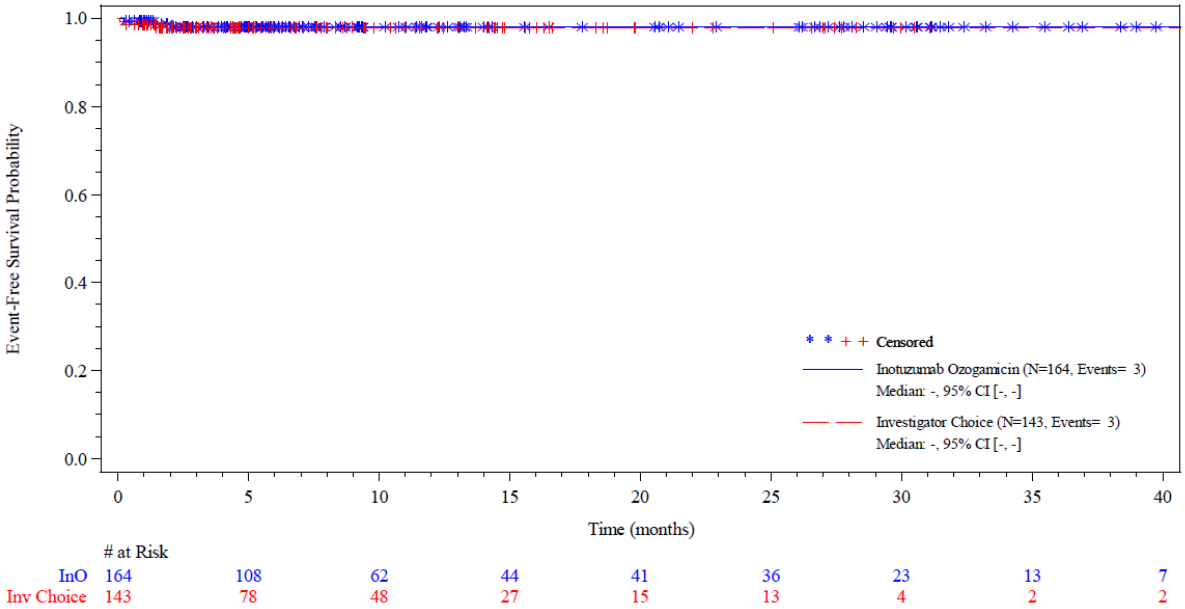


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Schmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

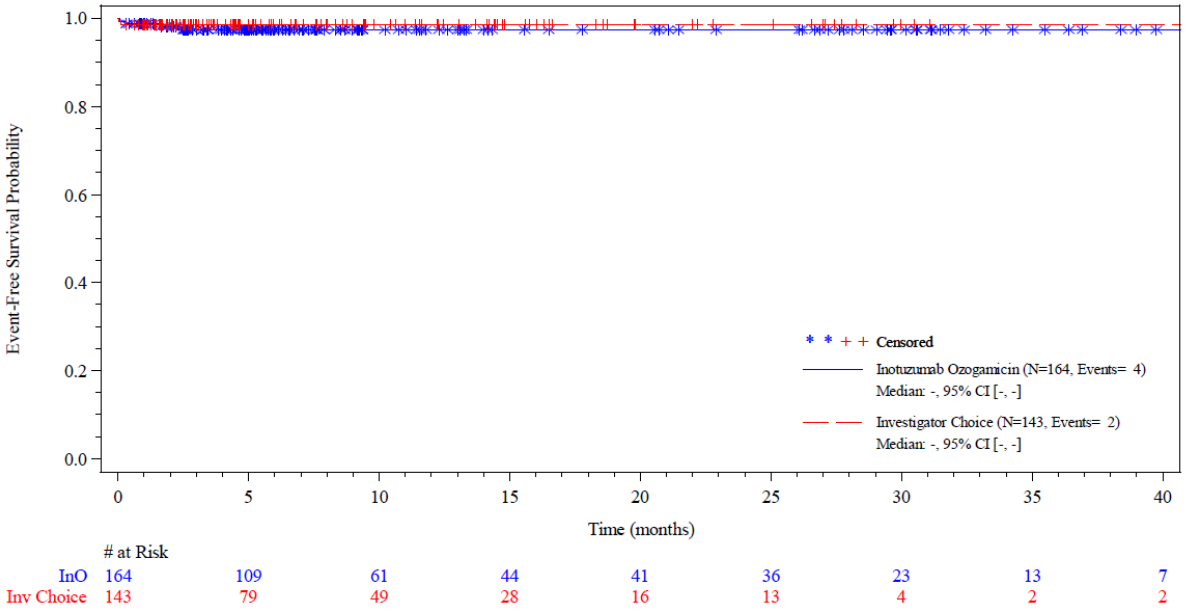


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Asthenie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

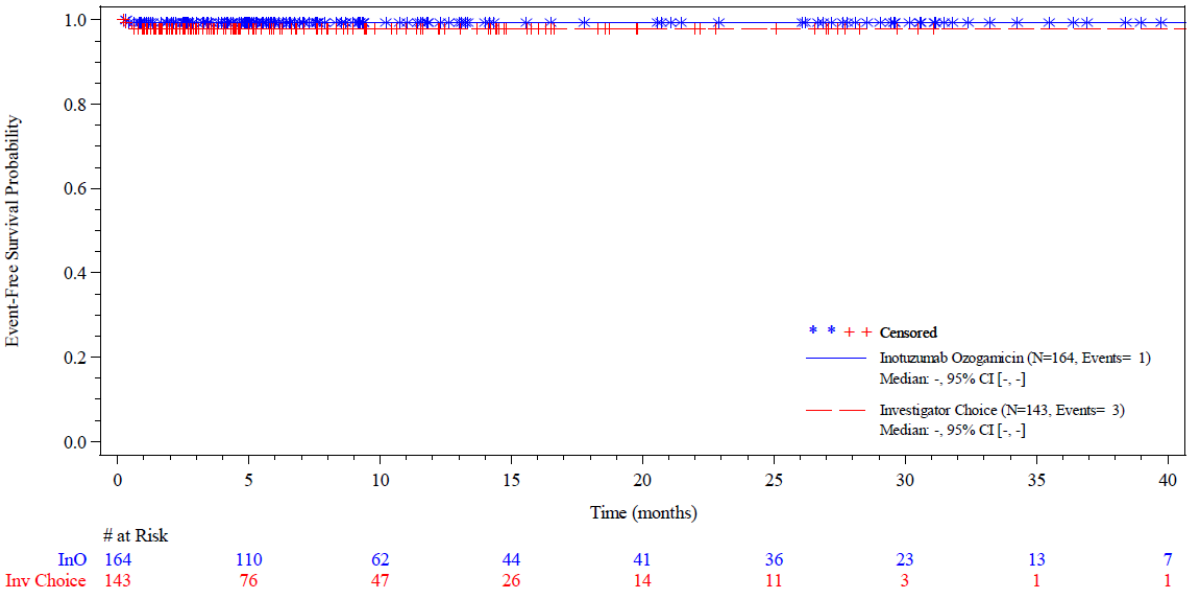


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Entzündungen der Schleimhäute gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

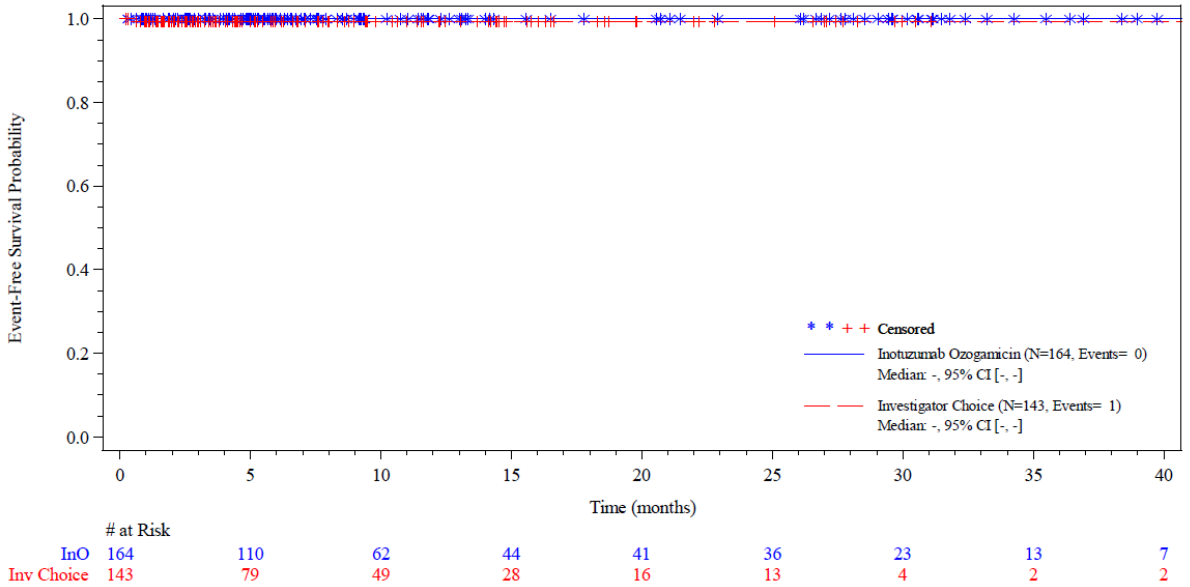


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Katheter-assoziierte Infektionen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

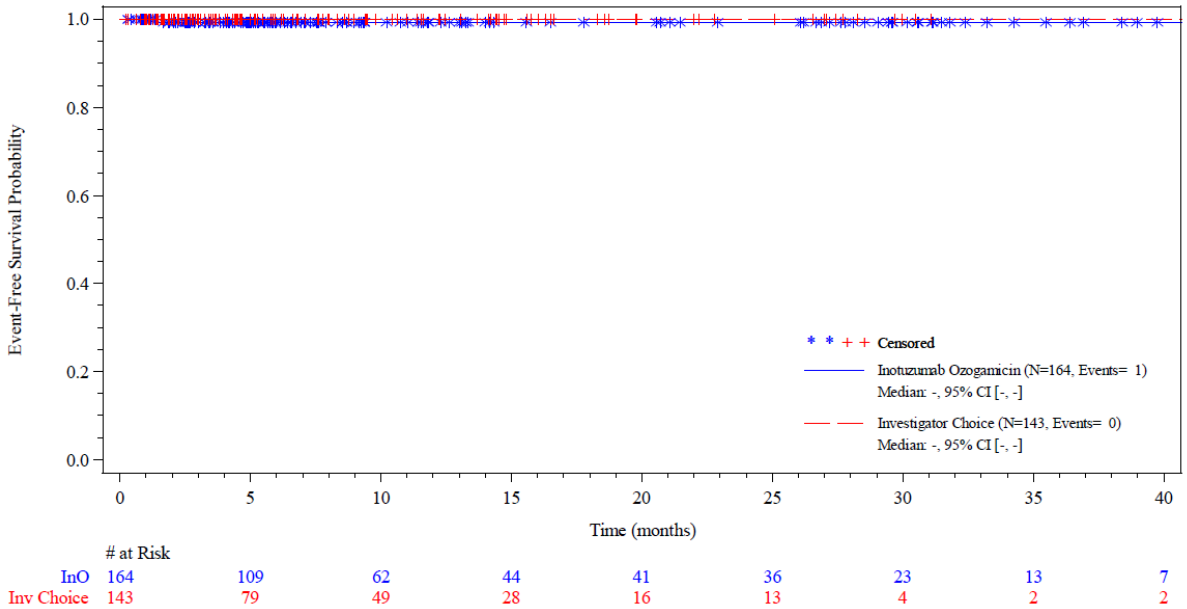


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Brustschmerzen gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

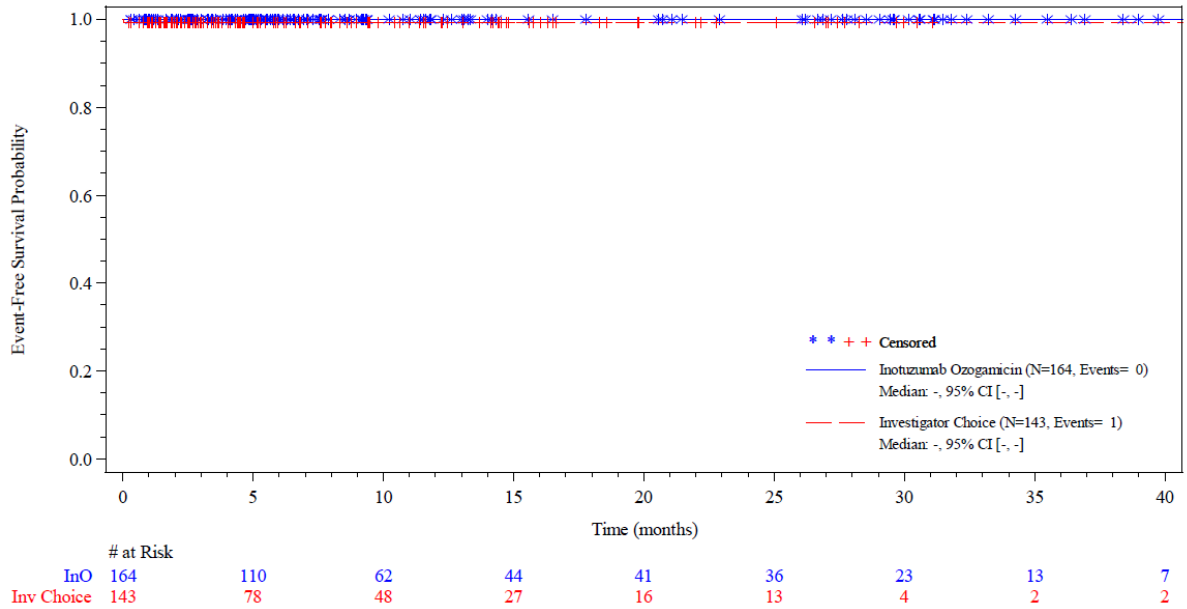


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Extravasation gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

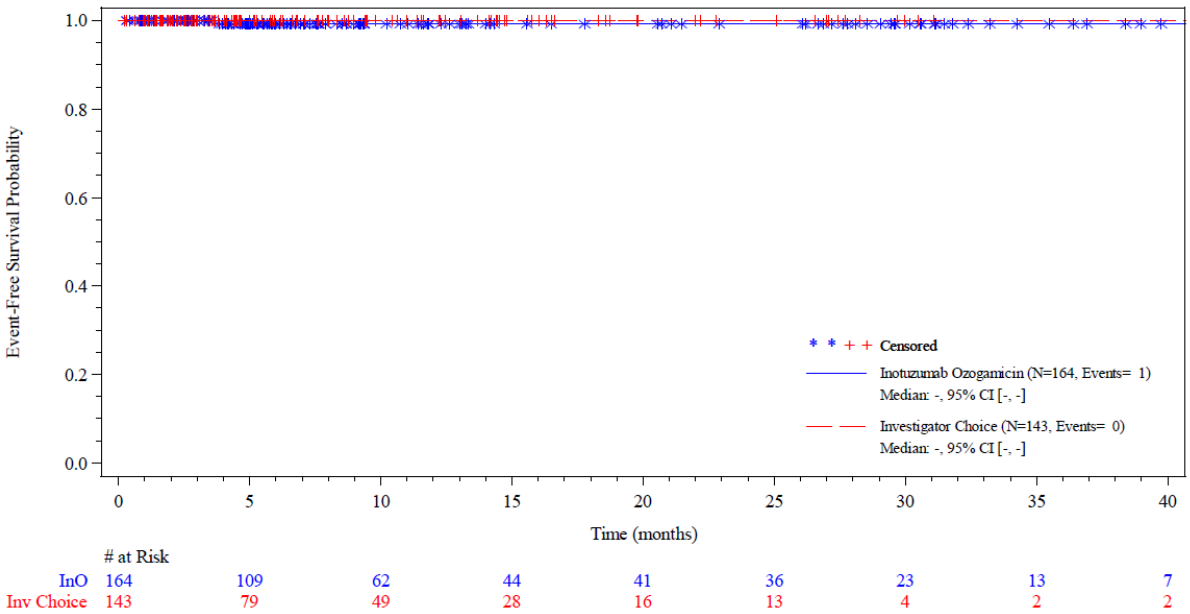


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Gangstörung gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

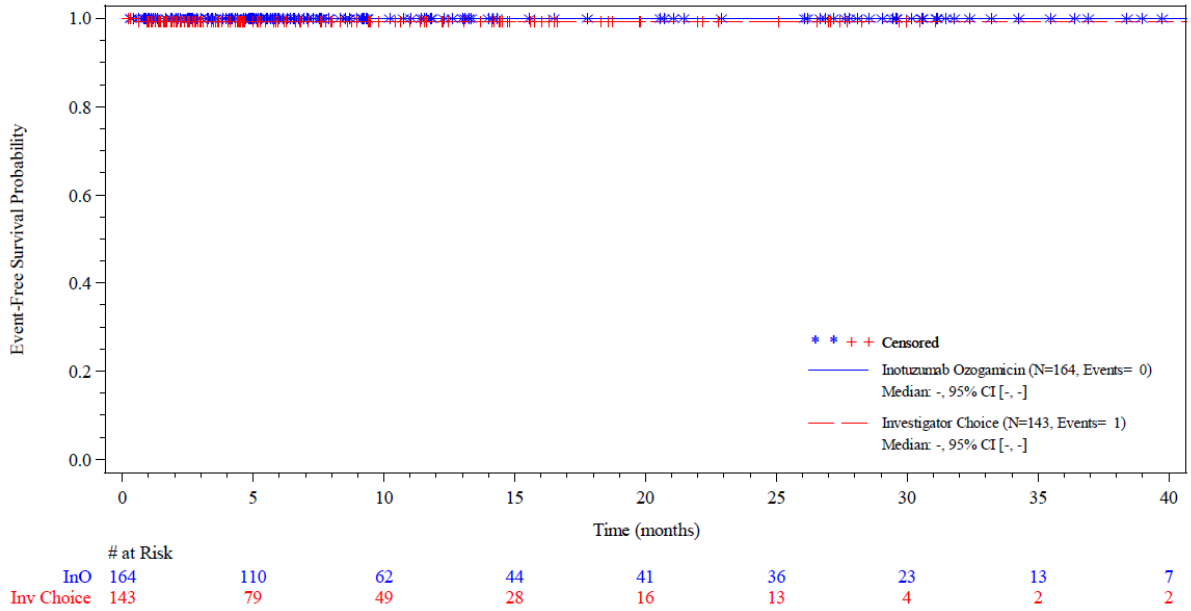


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hernien gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

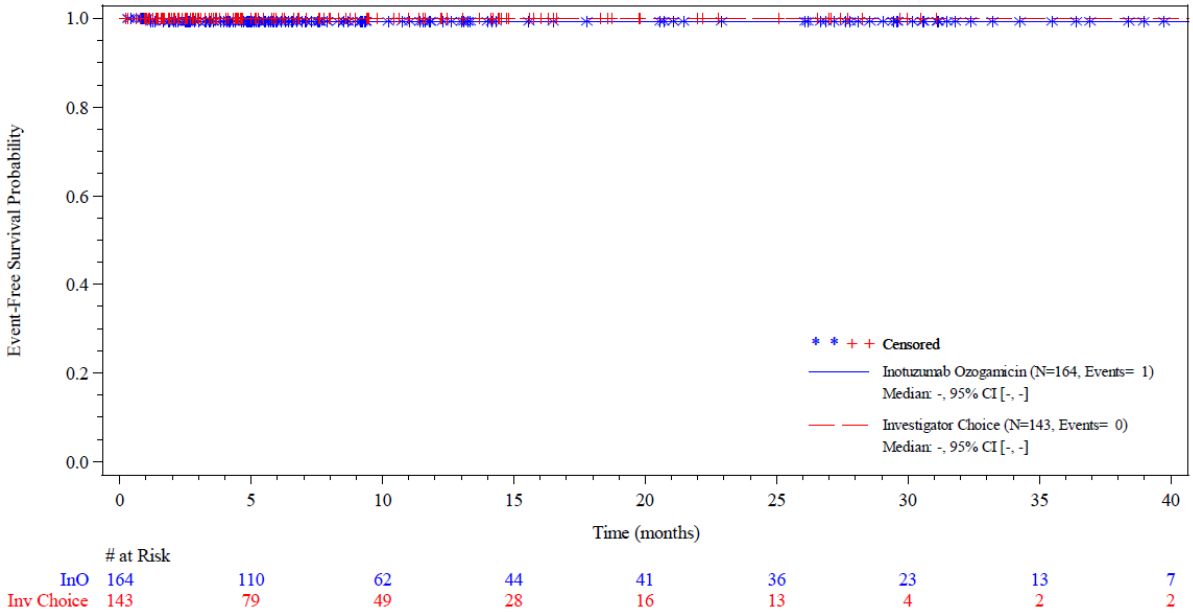


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

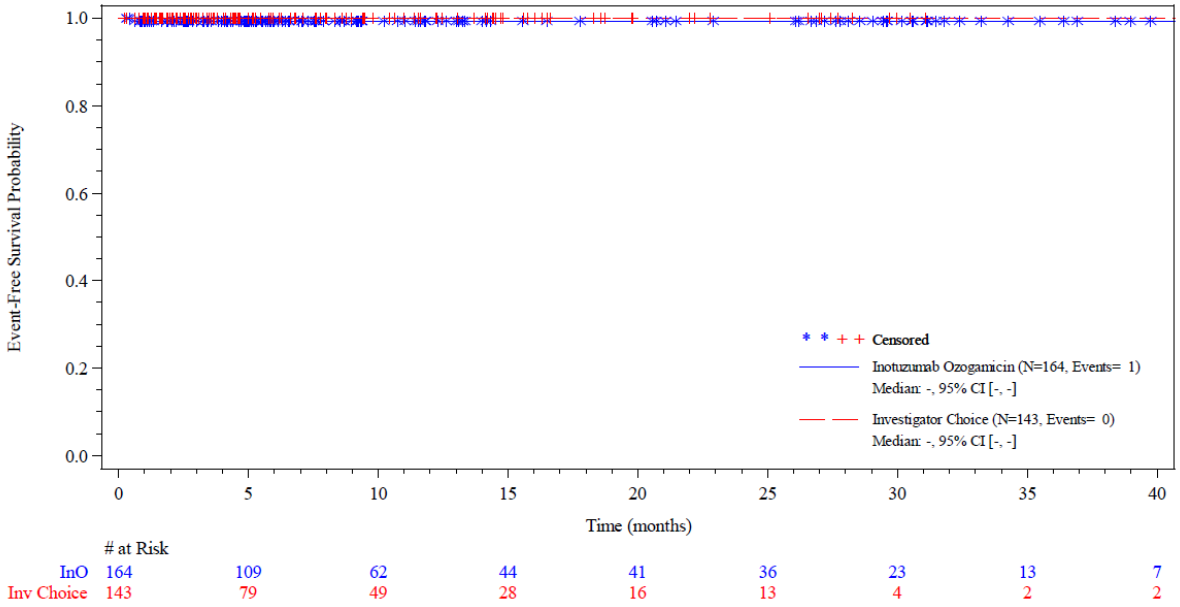


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Periphere Ödeme gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

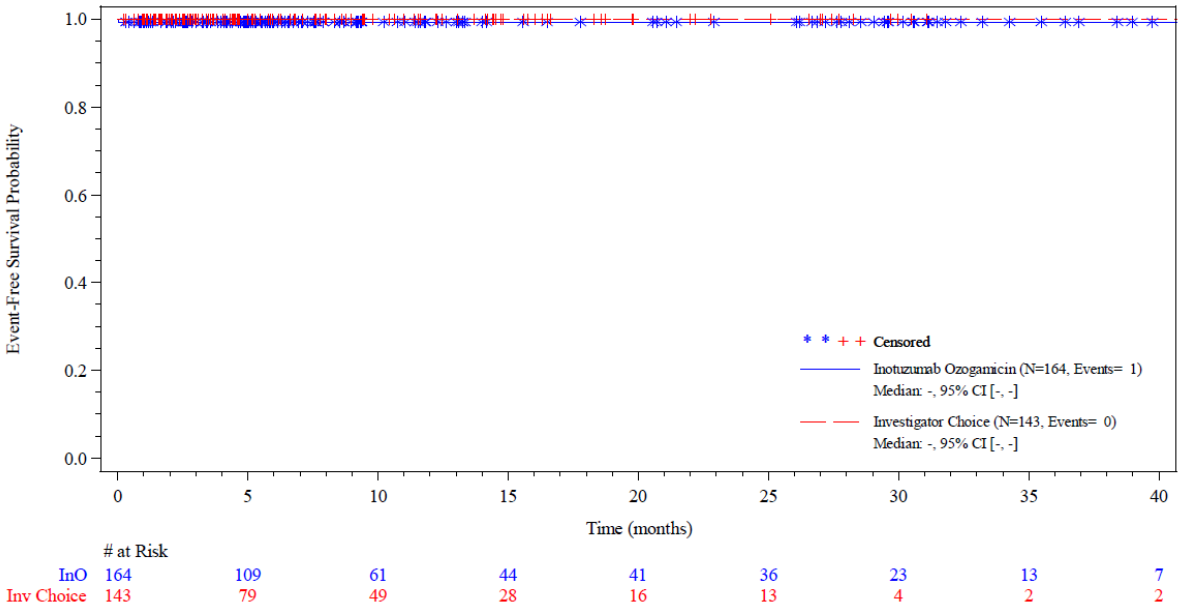


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Xerose gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

Bezüglich der UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit einem CTCAE Grad ≥ 3, zeigen sich sowohl in den naiven Raten, als auch in den Ergebniszeit-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nachfolgend auf Tabelle 4-65 sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* abgebildet (Abbildung 4-96 bis Abbildung 4-110).

Es ergaben sich hinsichtlich der UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit einem CTCAE Grad ≥ 3, keine Unterschiede in den Ergebnissen der Analysen zum Datenschnitt vom 08.03.2017 und den Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt vom 04.01.2017.

Auf Tabelle 4-66 folgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt 04.01.2017 abgebildet (Abbildung 4-111 bis Abbildung 4-125).

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.

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die hier vorliegende Bewertung auf einer einzigen RCT beruht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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.

Die Tabelle 4-67 (Datenschnitt 08.03.2017) und die Tabelle 4-68 (Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt 04.01.2017) stellen einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme dar. Ein p-Wert, der kleiner als 0,2 ist, liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Falls ein Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht (grau hinterlegte Zellen), wird eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt durchgeführt und diese detailliert diskutiert (Tabelle 4-77, Tabelle 4-79, Tabelle 4-81). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis auf eine Effektmodifikation (*kursiv*) werden im Folgenden ausschließlich tabellarisch dargestellt (52). Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die Ergebnisse zu den Interaktionstests in Tabelle 4-67 stratifiziert nach

- Alter (< 55/≥ 55 Jahre)
- Geschlecht (weiblich/männlich)
- Region (Nordamerika/Europäische Union/Asien/Andere)
- Dauer der ersten Remission (≥ 12 Monate/< 12 Monate)
- *Salvage*-Therapie (*Salvage* 1/2)
- Ph-Status (Ph^-/Ph^+)

dargestellt. Die Begründungen zur Wahl der Trennpunkte von stetigen bzw. kategoriellen Merkmalen sowie weitere Informationen zum methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind dem Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen.

Tabelle 4-67: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der INO-VATE ALL -Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Mortalität						
OS[h]	p = 0,2325	p = 0,2147	p = 0,2940	p = 0,2583	*p = 0,1400*	p = 0,3621
Morbidität						
CR/CRi[h]	p = 0,2389	*p = 0,0824*	p = 0,9738	p = 0,4733	p = 0,2069	*p = 0,0520*
CR[h]	*p = 0,1218*	p = 0,0377	*p = 0,1765*	p = 0,4772	*p = 0,1500*	p = 0,9244
CRi[h]	p = 0,8032	p = 0,8387	p = 0,5107	*p = 0,1366*	p = 0,9809	p = 0,0490
MRD-Negativitätsrate[k]	p = 0,7348	p = 0,7015	p = 0,3315	p = 0,4471	p = 0,2253	p = 0,5101
HSZT-Rate[h,l]	p = 0,0287	p = 0,6056	p = 0,8632	*p = 0,1381*	p = 0,5413	p = 0,3090
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)[i]						
Müdigkeit/Fatigue	p = 0,2388	p = 0,2842	p = 0,7498	p = 0,8340	p = 0,8857	p = 0,2032
Übelkeit/Erbrechen	*p = 0,1367*	*p = 0,1888*	p = 0,6142	p = 0,2802	p = 0,4071	p = 0,2743
Schmerzen	p = 0,8811	*p = 0,1988*	p = 0,4987	p = 0,8907	p = 0,9144	p = 0,8619
Dyspnoe	p = 0,4231	p = 0,6687	p = 0,6606	p = 0,2181	*p = 0,1470*	p = 0,5254
Schlaflosigkeit	*p = 0,0881*	p = 0,3079	p = 0,8407	p = 0,4933	p = 0,2542	p = 0,0356
Appetitlosigkeit	p = 0,7296	p = 0,0451	p = 0,7702	p = 0,5153	*p = 0,1184*	p = 0,4736
Obstipation	p = 0,5635	p = 0,5627	p = 0,4405	p = 0,9865	p = 0,5059	p = 0,7199

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Diarrhö	p = 0,7253	p = 0,6542	p = 0,2343	p = 0,9551	p = 0,6991	p = 0,8645
EQ-5D VAS	p = 0,6462	p = 0,3428	p = 0,4039	p = 0,3834	p = 0,4850	p = 0,7131
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[h]						
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)[i]						
Körperliche Funktion	*p = 0,1664*	*p = 0,1025*	p = 0,9407	p = 0,8490	p = 0,4189	p = 0,6966
Rollenfunktion	p = 0,3213	*p = 0,1763*	p = 0,7641	p = 0,8880	p = 0,8828	p = 0,9074
Emotionale Funktion	p = 0,8443	p = 0,6384	p = 0,8741	p = 0,7941	p = 0,6692	p = 0,7769
Kognitive Funktion	p = 0,7374	p = 0,9059	p = 0,2146	p = 0,7625	p = 0,5790	*p = 0,1695*
Soziale Funktion	*p = 0,0839*	*p = 0,0519*	p = 0,4570	p = 0,7651	p = 0,3120	p = 0,5793
Allgemeiner Gesundheitszustand	p = 0,3334	p = 0,2687	p = 0,4431	p = 0,9610	p = 0,8209	p = 0,3225
Finanzielle Schwierigkeiten	*p = 0,1006*	p = 0,3848	p = 0,3284	p = 0,9386	p = 0,9571	p = 0,2680
Nebenwirkungen[j]						
SUE	*p = 0,1072*	*p = 0,0988*	p = 0,9026	p = 0,8797	p = 0,3714	p = 0,7984
UE CTCAE Grad ≥ 3	*p = 0,1869*	p = 0,6560	p = 0,7740	p = 0,7868	p = 0,9246	p = 0,3116
UE, die zum Therapieabbruch führen	*p = 0,0534*	p = 0,0268	p = 0,6228	p = 0,0423	*p = 0,1155*	p = 0,3817
UE von besonderem Interesse						
Potenzielle VOD/SOS-Fälle	p = 0,9904	p = 0,9900	p = 0,9999	p = 0,9898	p = 0,9914	p = 0,9908

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5	p = 0,5593	p = 0,6017	p = 0,3375	*p = 0,1257*	*p = 0,1938*	p = 0,3614
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5	*p = 0,1500*	p = 0,9789	p = 0,9460	p = 0,6562	p = 0,8547	p = 0,9938
Potenzielle Hy's Law Fälle	p = 0,9930	p = 0,5997	p = 0,7724	p = 0,3007	p = 0,6102	p = 0,9999
Hospitalisierungen	p = 0,8420	p = 0,2621	*p = 0,0735*	p = 0,8809	p = 0,2778	*p = 0,0682*
UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,2235	p = 0,2950	p = 0,6338	p = 0,7057	p = 0,7925	p = 0,5972
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,6237	p = 0,2614	p = 0,9756	p = 0,2247	p = 0,7862	p = 0,4408
Untersuchungen	p = 0,4217	p = 0,4466	p = 0,7389	p = 0,9399	p = 0,8429	*p = 0,0912*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*p = 0,1660*	p = 0,6196	p = 0,6392	p = 0,0471	p = 0,8148	p = 0,5201
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,3510	p = 0,9417	p = 0,0070	p = 0,9385	*p = 0,0990*	p = 0,5891
Leber- und Gallenerkrankungen	p = 0,6894	p = 0,7907	p = 0,3427	p = 0,7325	p = 0,3580	*p = 0,1657*
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	p = 0,7086	p = 0,8178	p = 0,6216	p = 0,4840	p = 0,4974	p = 0,9783
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	*p = 0,1156*	p = 0,7124	p = 0,6571	p = 0,9192	p = 0,8613	*p = 0,0591*

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,7626	p = 0,8460	p = 0,9716	p = 0,0354	p = 0,9468	p = 0,9998
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	p = 0,9907	p = 0,9910	p = 1,0000	p = 0,9362	p = 0,8312	p = 0,9937
Gefäßerkrankungen	p = 0,9883	p = 0,2573	p = 0,9443	p = 0,2422	p = 0,3792	p = 0,8113
Herzerkrankungen	p = 0,9925	p = 0,9927	p = 0,8614	p = 0,3911	p = 0,9942	p = 0,9942
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	p = 0,4412	p = 0,9710	p = 1,0000	p = 0,8362	p = 0,9936	p = 0,9935
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	p = 0,9932	p = 0,8425	p = 0,7914	p = 0,5197	p = 0,9936	p = 0,9998
Psychiatrische Erkrankungen	p = 0,9950	p = 0,9952	p = 1,0000	p = 0,9960	p = 0,9961	p = 0,9952
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	p = 0,9955	p = 0,9947	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9743	p = 0,9956
Augenerkrankungen	p = 0,9962	p = 0,9961	p = 1,0000	p = 0,9962	p = 0,9999	p = 0,9999
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, CTCAE Grad ≥ 3						
Krankheitsprogression	p = 0,4028	p = 0,9906	p = 0,2290	p = 0,9916	p = 0,9914	p = 0,3489
Pyrexie	p = 0,4162	*p = 0,1959*	p = 0,8880	p = 0,5402	p = 0,9797	p = 0,5660

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Müdigkeit/Fatigue	p = 0,9946	p = 0,6575	p = 1,0000	p = 0,6273	p = 0,9937	p = 1,0000
Multiorganversagen	p = 1,0000	p = 0,9960	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,9953	p = 1,0000
Schmerzen	p = 0,9864	p = 0,8337	p = 1,0000	p = 1,0000	p = 0,4488	p = 0,9930
Asthenie	p = 0,9950	p = 0,9935	p = 1,0000	p = 0,9939	p = 0,9951	p = 0,8751
Entzündungen der Schleimhäute	p = 0,9955	p = 0,9999	p = 1,0000	p = 0,9959	p = 0,9956	p = 0,9998
Katheter-assoziierte Infektionen	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Brustschmerzen	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Extravasation	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Gangstörung	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Hernien	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Ödeme	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
periphere Ödeme	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Xerose	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**

Quelle: (66, 71, 72, 74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Der Interaktionstest (p-Wert) basiert auf dem zweiseitigen *Type 3 Wald*-Test auf Basis des *Cox Proportional Hazard*-Modell oder *Generalized Linear Model*
b: ≥ 55 Jahre vs < 55 Jahre
c: Weiblich vs. männlich
d: Nicht Europa (Nordamerika, Asien, Andere) vs. Europa
e: ≥ 12 Monate vs. < 12 Monate
f: *Salvage* 2 vs. *Salvage* 1
g: Ph^- vs. Ph^+
h:Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind.
i: Auswertung basiert auf der PRO-Population, welche die Patienten umfasst, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* ausgefüllt haben.
j: Auswertung basiert auf der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
k: Die Auswertung basiert auf der ITT-Population. Die Population umfasst in diesem Fall alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben und deren MRD-Status bestimmt wurde. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.
l: Unter den Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hat ein Patient des Kontrollarms eine autologe HSZT erhalten, alle anderen Patienten erhielten eine allogene HSZT.
m: N. e.: *Not evaluable*. Es wurde für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe nur ein Ereignis und in der anderen Behandlungsgruppe 0 Ereignisse aufgetreten sind, auf die Berechnung eines Interaktionstermes aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

CR: Komplette Remission (*Complete Remission*); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Incomplete CR*); CR/CRi: Anzahl von Patienten mit CR oder CRi; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire* C30 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions*-Fragebogens; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; MRD: Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OS: Gesamtüberleben; Ph: Philadelphia-Chromosom; PRO: *Patient-Reported Outcome*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

Tabelle 4-68: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der INO VATE ALL -Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Mortalität						
OS[h]	p = 0,2195	*p = 0,1311*	*p = 0,1748*	p = 0,4385	*p = 0,0921*	*p = 0,1031*
Morbidität						
HSZT-Rate[h,j]	**p = 0,0166**	p = 0,7107	p = 0,9206	*p = 0,0603*	p = 0,8264	p = 0,3210
Nebenwirkungen[i]						
SUE	*p = 0,1056*	*p = 0,1385*	p = 0,8392	p = 0,8776	p = 0,4643	p = 0,8774
UE CTCAE Grad ≥ 3	*p = 0,1455*	p = 0,6454	p = 0,7941	p = 0,8576	p = 0,9102	p = 0,2560
UE, die zum Therapieabbruch führen	*p = 0,0763*	**p = 0,0459**	p = 0,8255	**p = 0,0197**	*p = 0,0788*	p = 0,9861
UE von besonderem Interesse						
Potenzielle VOD/SOS-Fälle	p = 0,8083	p = 0,9837	p = 0,9995	p = 0,9171	p = 0,7000	p = 0,9922
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5	p = 0,5637	p = 0,6037	p = 0,3354	*p = 0,1280*	*p = 0,1953*	p = 0,2972
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5	*p = 0,1500*	p = 0,9789	p = 0,9460	p = 0,6562	p = 0,8547	p = 0,9939
Potenzielle Hy's Law Fälle	p = 0,9930	p = 0,6101	p = 0,7726	p = 0,3024	p = 0,6158	p = 0,9999
Hospitalisierungen	p = 0,8420	p = 0,2621	*p = 0,0735*	p = 0,8809	p = 0,2778	*p = 0,0765*
UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC						

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	p = 0,2005	p = 0,2646	p = 0,6983	p = 0,6150	p = 0,8419	p = 0,5117
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	p = 0,6993	p = 0,2098	p = 0,9482	p = 0,3061	p = 0,6694	p = 0,5671
Untersuchungen	p = 0,4217	p = 0,4466	p = 0,7389	p = 0,9399	p = 0,8429	*p = 0,1053*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	*p = 0,1660*	p = 0,6196	p = 0,6392	**p = 0,0471**	p = 0,8148	p = 0,5696
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	p = 0,3510	p = 0,9417	**p = 0,0070**	p = 0,9385	*p = 0,0990*	p = 0,6462
Leber- und Gallenerkrankungen	p = 0,8842	p = 0,5866	*p = 0,1413*	p = 0,8624	p = 0,4273	p = 0,4035
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	p = 0,7086	p = 0,8178	p = 0,6216	p = 0,4840	p = 0,4974	p = 0,9848
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	*p = 0,1156*	p = 0,7124	p = 0,6571	p = 0,9192	p = 0,8613	p = 0,0641
Erkrankungen des Nervensystems	p = 0,7626	p = 0,8460	p = 0,9716	**p = 0,0354**	p = 0,9468	p = 0,9998
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	p = 0,9907	p = 0,9910	p = 1,0000	p = 0,9362	p = 0,8312	p = 0,9939
Gefäßerkrankungen	p = 0,9883	p = 0,2573	p = 0,9443	p = 0,2422	p = 0,3792	p = 0,8405
Herzerkrankungen	p = 0,9925	p = 0,9927	p = 0,8614	p = 0,3911	p = 0,9942	p = 0,9943
Verletzung, Vergiftung und	p = 0,4412	p = 0,9710	p = 1,000	p = 0,8362	p = 0,9936	p = 0,9935

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	p = 0,9932	p = 0,8425	p = 0,7914	p = 0,5197	p = 0,9936	p = 0,9998
Psychiatrische Erkrankungen	p = 0,9950	p = 0,9952	p = 1,0000	p = 0,9960	p = 0,9961	p = 0,9953
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	p = 0,9955	p = 0,9947	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,9743	p = 0,9957
Augenerkrankungen	p = 0,9962	p = 0,9961	p = 1,0000	p = 0,9962	p = 0,9999	p = 0,9999
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, CTCAE Grad ≥ 3						
Krankheitsprogression	p = 0,4028	p = 0,9906	p = 0,2290	p = 0,9916	p = 0,9914	p = 0,3675
Pyrexie	p = 0,4162	*p = 0,1959*	p = 0,8880	p = 0,5402	p = 0,9797	p = 0,5863
Müdigkeit/Fatigue	p = 0,9946	p = 0,6575	p = 1,000	p = 0,6273	p = 0,9937	p = 1,000
Multiorganversagen	p = 1,000	p = 0,9960	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,9953	p = 1,000
Schmerzen	p = 0,9864	p = 0,8337	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,4488	p = 0,9931
Asthenie	p = 0,9950	p = 0,9935	p = 1,000	p = 0,9939	p = 0,9951	p = 0,9010
Entzündungen der Schleimhäute	p = 0,9955	p = 0,9999	p = 1,000	p = 0,9959	p = 0,9956	p = 0,9998

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Katheter-assoziierte Infektionen	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Brustschmerzen	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Extravasation	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Gangstörung	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Hernien	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Ödeme	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
periphere Ödeme	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]
Xerose	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]	n. e.[m]

Studie INO-VATE ALL Endpunkte	**Merkmal (Interaktion, p-Wert)[a]**					
	Alter[b]	**Geschlecht[c]**	**Region[d]**	**Dauer der ersten Remission[e]**	***Salvage*-Therapie[f]**	**Ph-Status[g]**
Quelle: (68-70) Datenschnitt: 04.01.2017 a: Der Interaktionstest (p-Wert) basiert auf dem zweiseitigen *Type 3 Wald*-Test auf Basis des *Cox Proportional Hazard*-Modell oder *Generalized Linear Model* b: ≥ 55 Jahre vs < 55 Jahre c: Weiblich vs. männlich d: Nicht Europa (Nordamerika, Asien, Andere) vs. Europa e: ≥ 12 Monate vs. < 12 Monate f: *Salvage* 2 vs. *Salvage* 1 g: Ph^- vs. Ph^+ h:Auswertung basiert auf der ITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert worden sind. i: Auswertung basiert auf der *Safety*-Population, welche alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben j: Unter den Patienten, die einer Stammzelltransplantation zugeführt wurden, hat ein Patient des Kontrollarms eine autologe HSZT erhalten, alle anderen Patienten erhielten eine allogene HSZT. k: N. e.: *Not evaluable*. Es wurde für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe nur ein Ereignis und in der anderen Behandlungsgruppe 0 Ereignisse aufgetreten sind, auf die Berechnung eines Interaktionstermes aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OS: Gesamtüberleben; Ph: Philadelphia-Chromosom; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)					

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird im Folgenden für die Belege eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt. Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg ($p < 0,05$). Wird nicht adjustiert, ergeben sich zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Mortalität

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-67).

Morbidität

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten komplette Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate, direkte HSZT-Rate, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS ergeben vier Belege für eine Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts (CR-Rate und Symptomskala *Appetitlosigkeit* des EORTC QLQ-C30), des Alters (direkte HSZT-Rate) und des Ph-Status (Symptomskala *Schlaflosigkeit* des EORTC QLQ-C30) (Tabelle 4-67).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-67).

Nebenwirkungen

Die Subgruppenanalysen zu den 42 Endpunkten dieser Nutzendimension ergeben fünf Belege für eine Effektmodifikation bezüglich der Dauer der Remission (UE, die zum Therapieabbruch führen und UE von besonderem Interesse), des Geschlechts (UE, die zum Therapieabbruch führen) und der Region (UE von besonderem Interesse) (Tabelle 4-67).

Die abschließende Einschätzung zur Effektmodifikation erfolgt in der Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen.

Zuerst werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweisen auf eine Effektmodifikation ausschließlich tabellarisch dargestellt. Die Ausführungen zu den Belegen folgen in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

4.3.1.3.2.1 Subgruppen mit Hinweis (p < 0,2) auf eine Interaktion

4.3.1.3.2.1.1 Mortalität (Hinweise)

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *OS* der Nutzendimension *Mortalität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
OS[d]					
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	75/108 (69,4)	8,6 [6,3; 11,6]	87/107 (81,3)	7,1 [5,3; 8,7]	0,689 [0,504; 0,943]; p = 0,0189
Salvage 2	47/56 (83,9)	6,2 [4,5; 7,7]	43/55 (78,2)	5,2 [3,6; 12,2]	0,943 [0,618; 1,440]; p = 0,7867

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OS: Gesamtüberleben

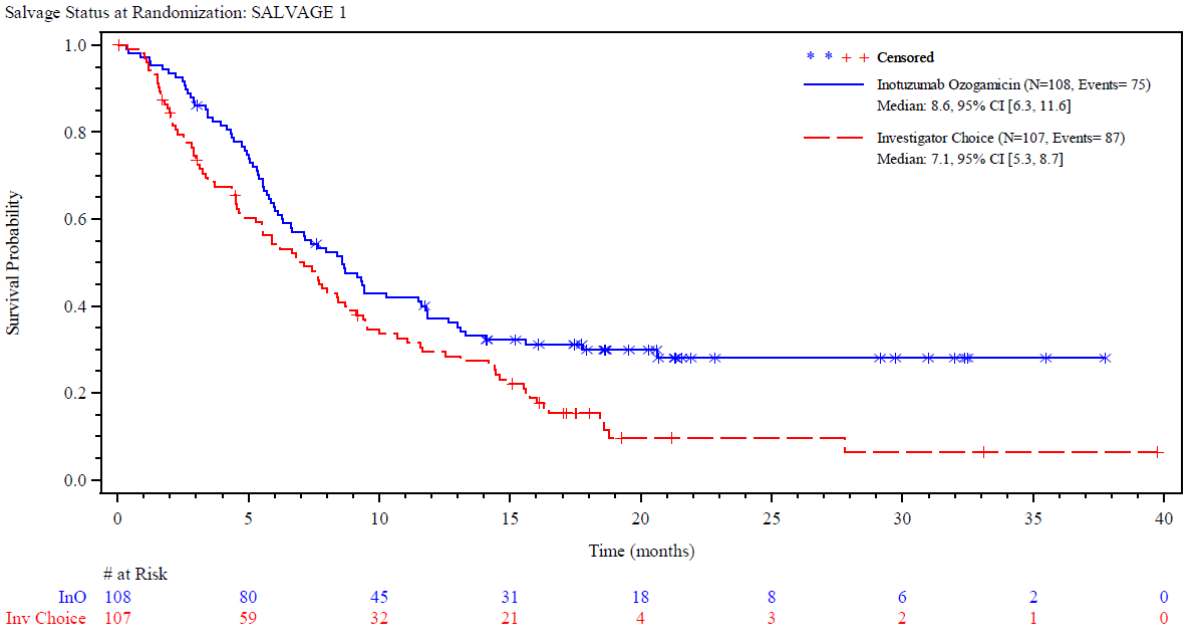


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (74)

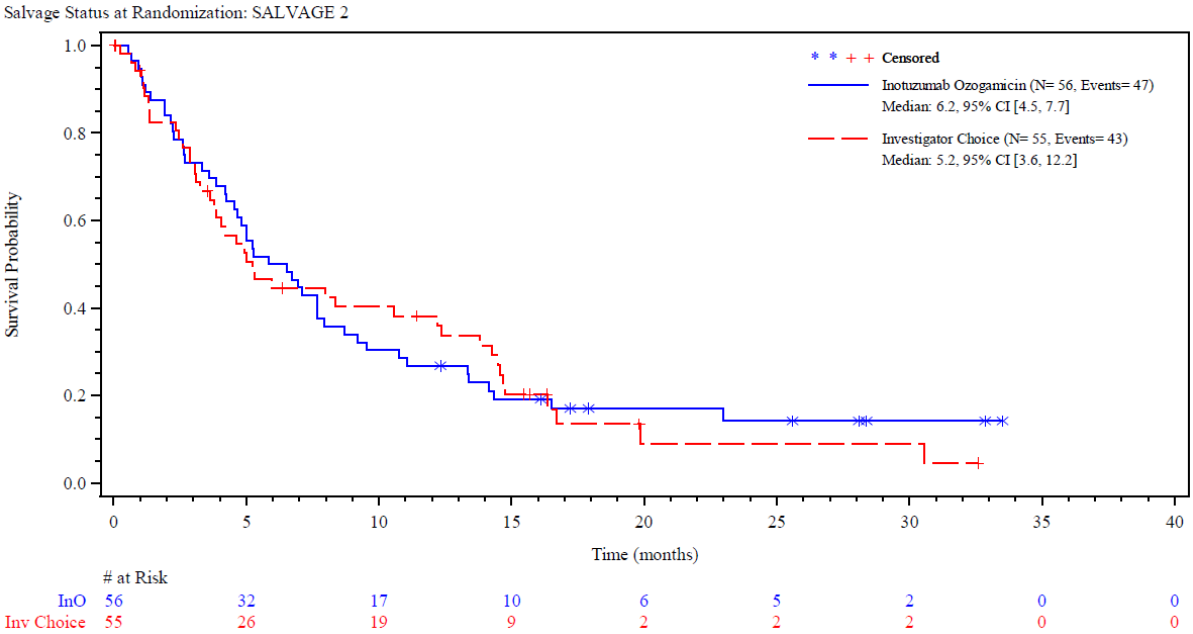


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (74)

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *OS* der Nutzendimension *Mortalität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
OS[d]					
Geschlecht					
Weiblich	59/73 (80,8)	6,7 [5,2; 9,4]	49/60 (81,7)	8,7 [5,5; 12,5]	0,949 [0,641; 1,406]; p = 0,7945
Männlich	72/91 (79,1)	8,6 [5,8; 9,5]	87/102 (85,3)	5,3 [3,9; 7,7]	0,621 [0,448; 0,862]; p = 0,0041
Region					
Europa	47/61 (77,0)	8,4 [6,1; 11,9]	54/66 (81,8)	6,9 [4,1; 8,4]	0,556 [0,361; 0,854]; p = 0,0067
Asien	25/26 (96,2)	6,5 [4,2; 9,3]	12/17 (70,6)	5,3 [1,5; 14,8]	1,157 [0,418; 3,204]; p = 0,7784
Nordamerika	58/75 (77,3)	7,7 [5,6; 9,4]	70/79 (88,6)	6,4 [4,5; 9,1]	0,755 [0,526; 1,083]; p = 0,1247
Andere	1/2 (50,0)	n. e. [5,0; n. e.]	0/0 (0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	81/108 (75,0)	8,6 [6,3; 11,6]	91/107 (85,0)	7,1 [5,3; 8,7]	0,664 [0,490; 0,900]; p = 0,0077
Salvage 2	50/56 (89,3)	6,2 [4,5; 7,7]	45/55 (81,8)	5,0 [3,6; 12,2]	0,942 [0,624; 1,423]; p = 0,7774
Ph-Status					
Ph^-	110/142 (77,5)	7,4 [6,0; 8,7]	115/135 (85,2)	5,9 [4,5; 8,0]	0,699 [0,535; 0,912]; p = 0,0080
Ph^+	21/22 (95,5)	8,7 [3,6; 14,1]	21/27 (77,8)	8,4 [5,0; 14,3]	1,275 [0,628; 2,588]; p = 0,5004

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 %-KI]; p-Wert[c]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (68)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Das mediane OS wurde über die Kaplan-Meier Methode ermittelt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
d: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; ITT: *Intention to Treat*, MXN: Mitoxantron; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n.e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OS: Gesamtüberleben

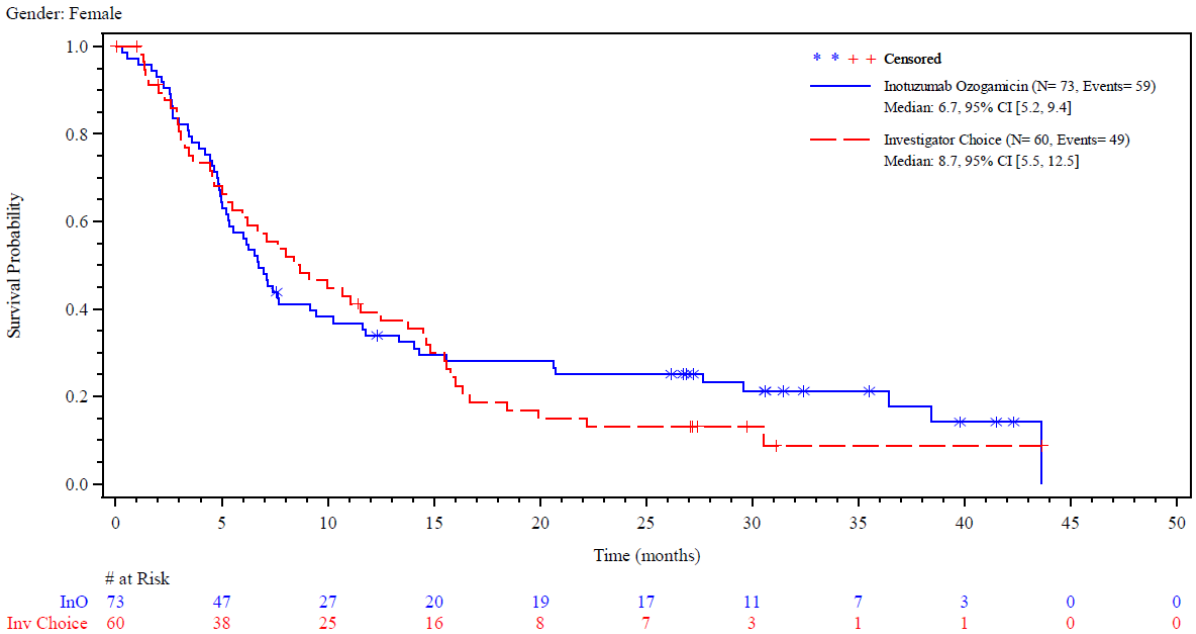


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

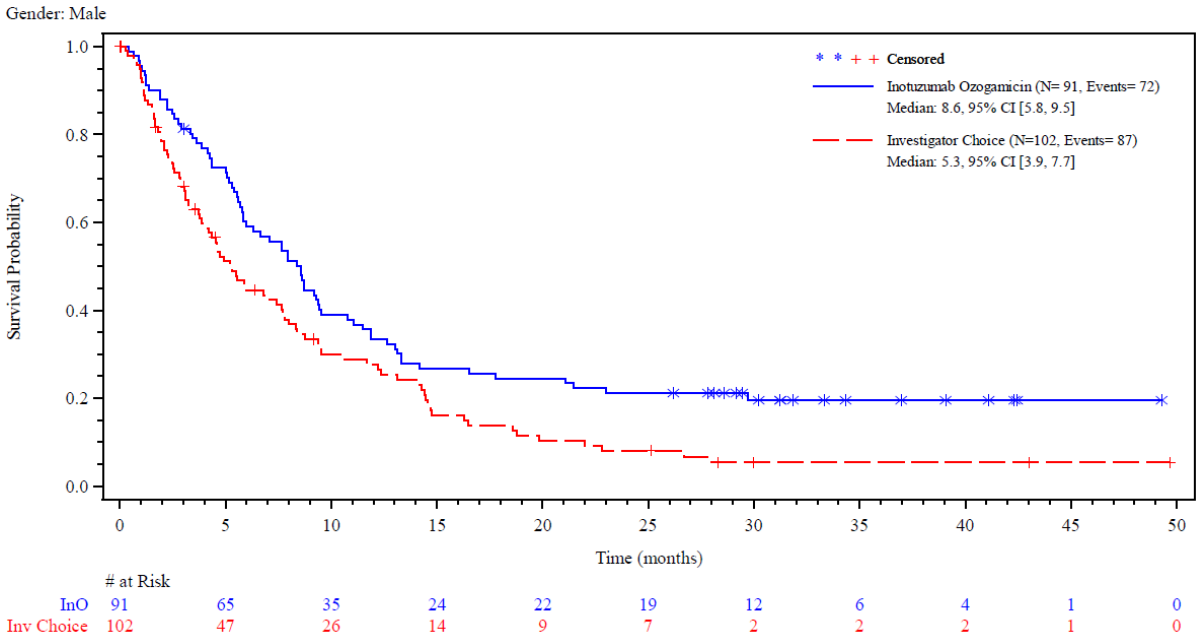


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve *OS, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

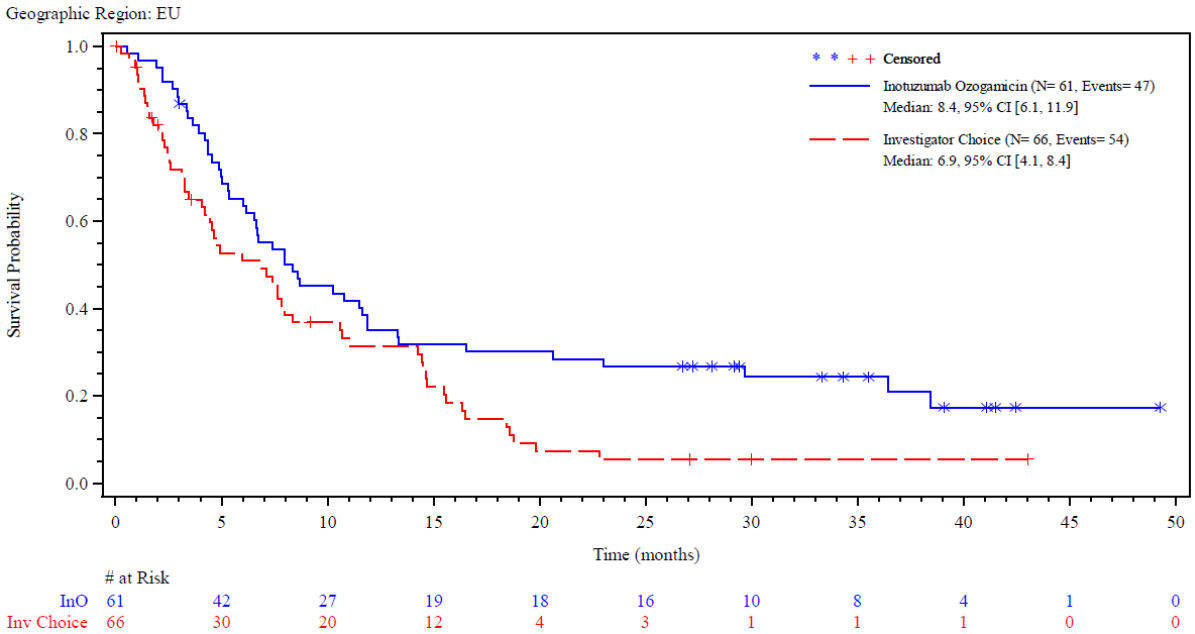


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve *OS, Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

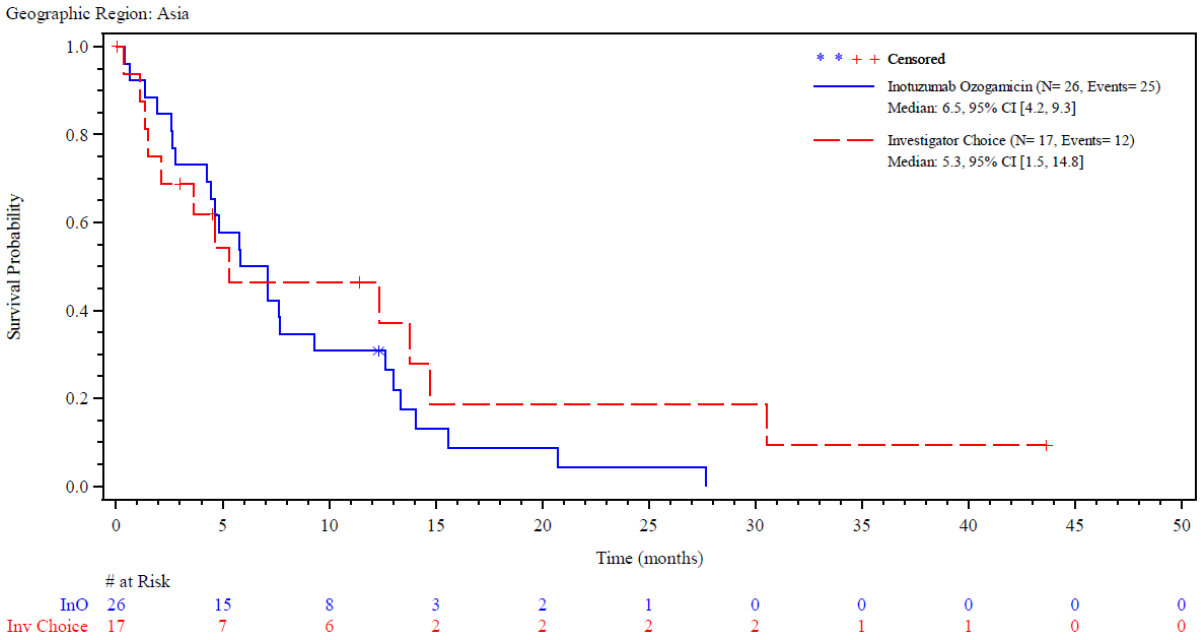


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

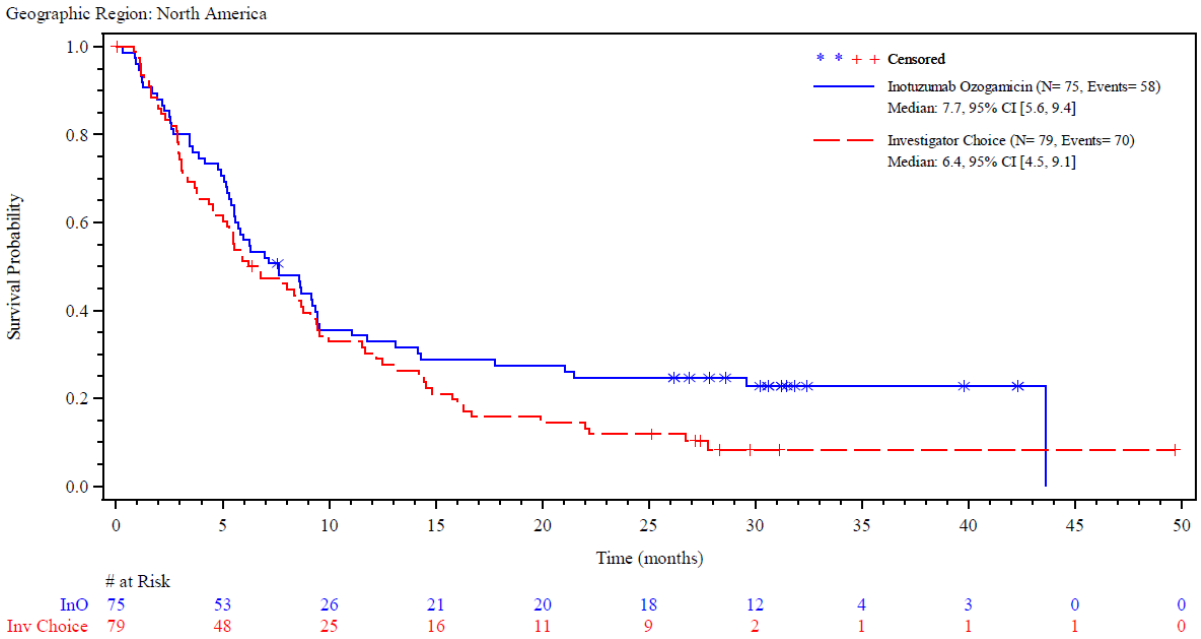


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

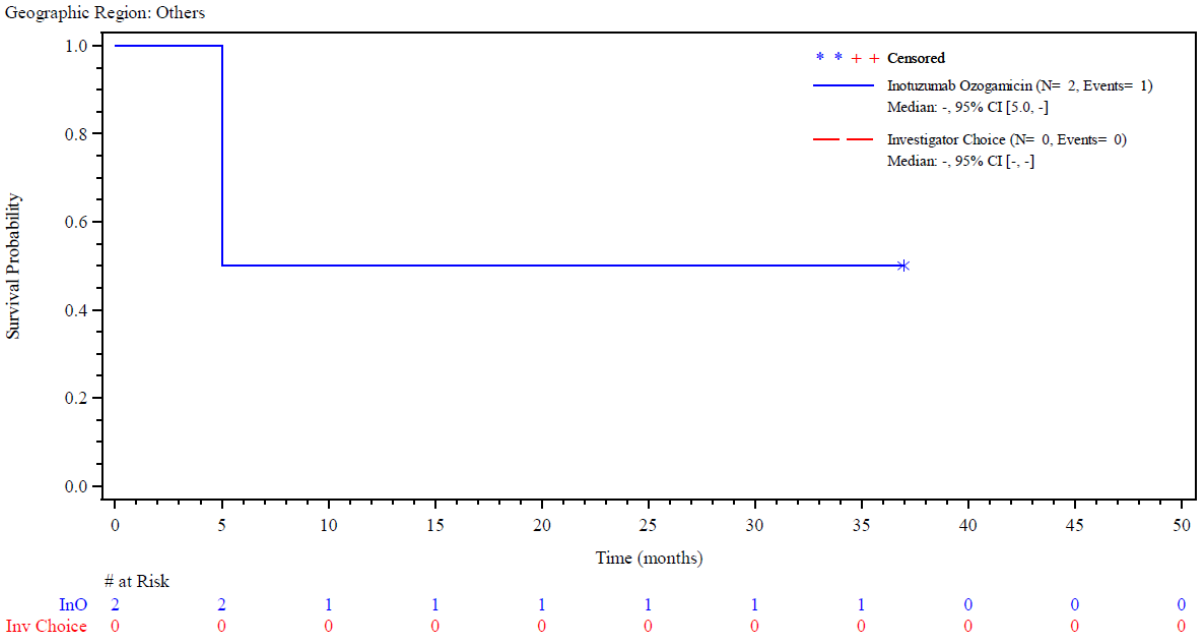


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

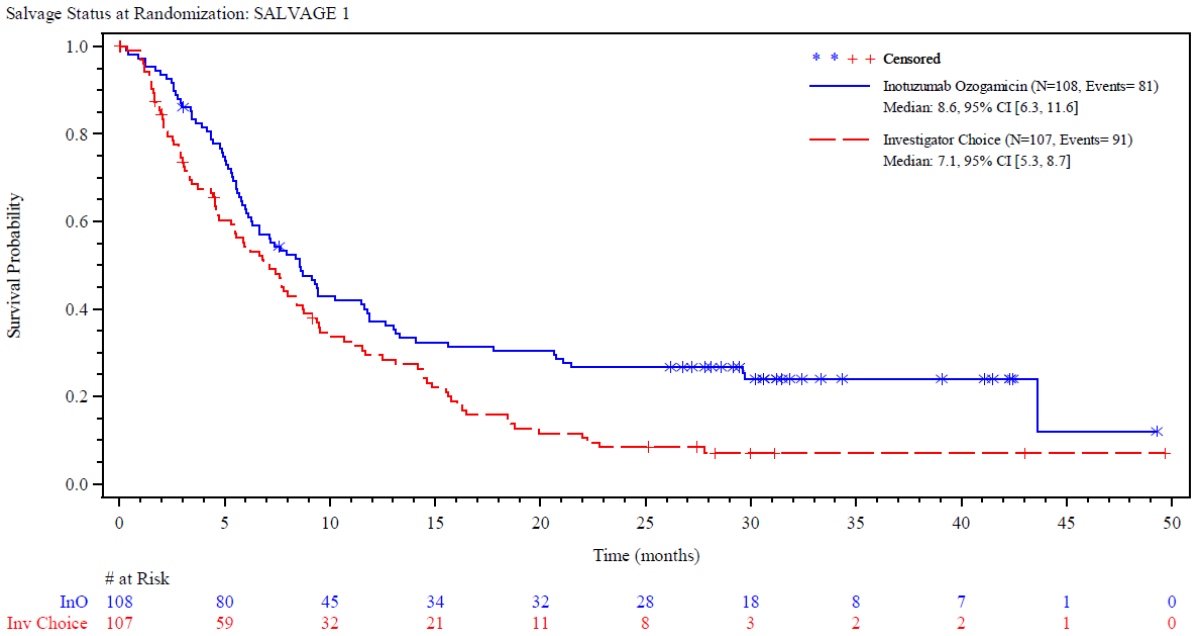


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

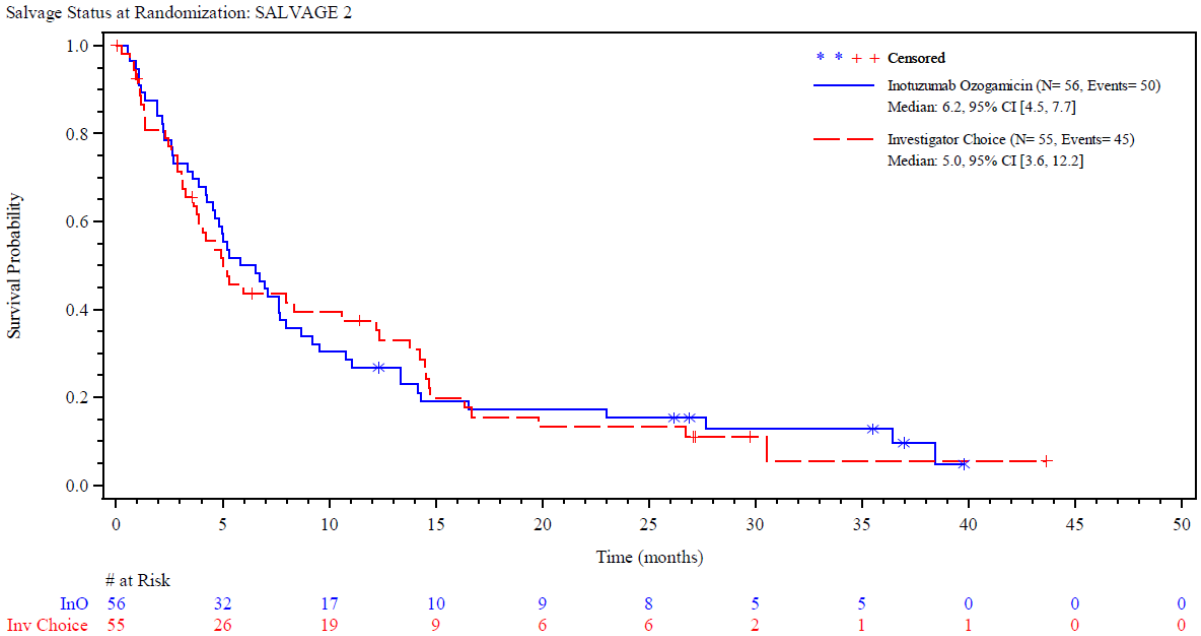


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

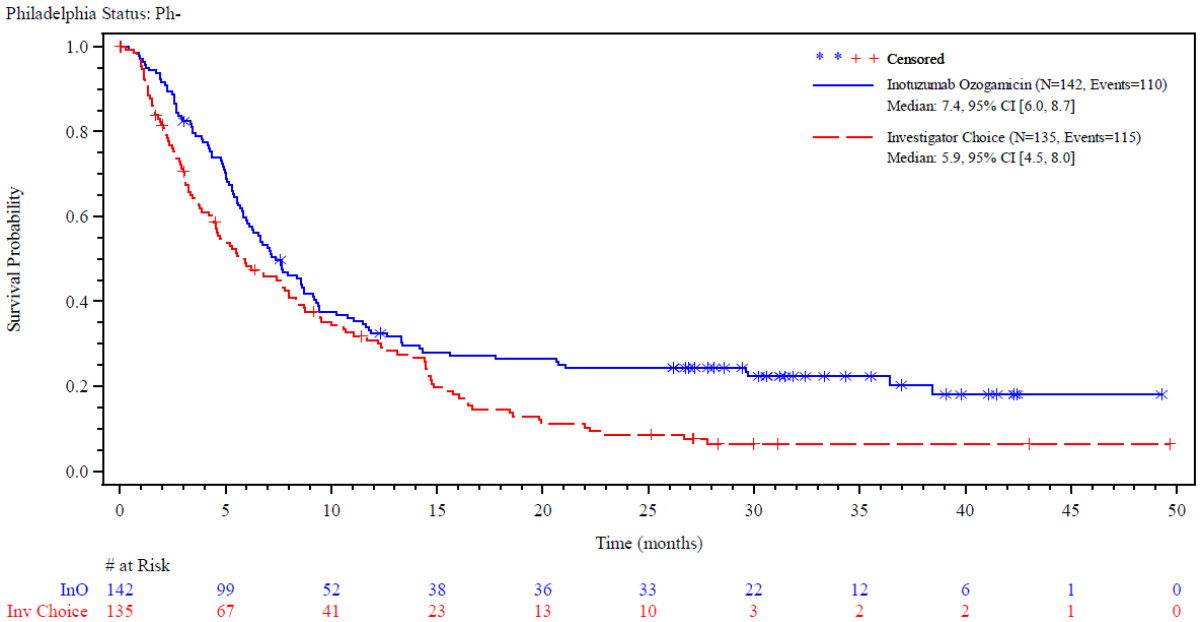


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Ph*$^{-}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

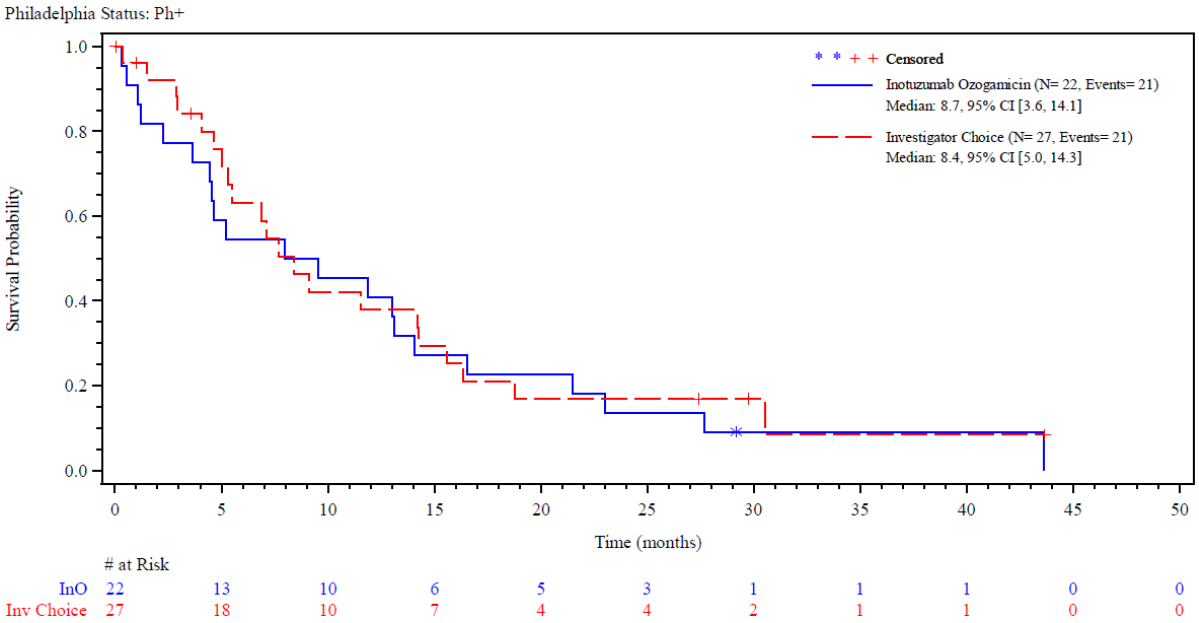


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve *OS*, *Ph*$^{+}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (68)

4.3.1.3.2.1.2 Morbidität (Hinweise)

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte *CR/CRi, CR, CRi und direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	**Inotuzumab Ozogamicin** **n/N(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]** **n/N(%)**	**OR [95 % KI]** **RR [95 % KI]** **ARR [95 % KI];** **p-Wert[b]**
CR/CRi[c]			
Geschlecht			
Weiblich	52/73 (71,2)	24/60 (40,0)	3,382 [1,633; 7,006] 1,781 [1,230; 2,579] 0,305[0,135; 0,475]; p = 0,0007
Männlich	68/91 (74,7)	26/102 (25,5)	8,821 [4,449; 17,487] 3,065 [2,115; 4,443] 0,504[0,380; 0,628]; p < 0,0001

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)	OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]
Ph-Status			
Ph$^-$	104/142 (73,2)	35/134 (26,1)	8,169 [4,699; 14,200] 2,808 [2,080; 3,790] 0,472 [0,369; 0,575]; p < 0,0001
Ph$^+$	16/22 (72,7)	15/28 (53,6)	1,985 [0,575; 6,844] 1,270 [0,835; 1,932] 0,152 [-0,112; 0,416]; p = 0,2794
CR[c]			
Alter			
≥ 55 Jahre	16/60 (26,7)	11/59 (18,6)	1,563 [0,659; 3,705] 1,424 [0,714; 2,842] 0,079 [-0,072; 0,230]; p = 0,3076
< 55 Jahre	39/104 (37,5)	15/103 (14,6)	3,873 [1,905; 7,872] 2,557 [1,530; 4,271] 0,228 [0,116; 0,339]; p = 0,0001
Region			
Europa	25/61 (41,0)	10/66 (15,2)	3,511 [1,491; 8,271] 2,435 [1,301; 4,557] 0,237 [0,083; 0,391]; p = 0,0026
Asien	5/26 (19,2)	0/17 (0)	n. e. [n. .e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] 0,168 [0,014; 0,323]; p = 0,1378
Nordamerika	24/75 (32,0)	16/79 (20,3)	2,120 [1,000; 4,497] 1,741 [0,996; 3,046] 0,142 [0,003; 0,280]; p = 0,0487
Andere	1/2 (50,0)	0/0 (0)	n. e. [n. e; n. e] n. e [n. e; n. e] n. e [n. e; n. e]; p = n. e

Endpunkte Stratifizierungsvariable	Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)	OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]
***Salvage*-Therapie**			
Salvage 1	43/108 (39,8)	19/107 (17,8)	3,098 [1,642; 5,845] 2,228 [1,396; 3,555] 0,218 [0,102; 0,334]; p = 0,0004
Salvage 2	12/56 (21,4)	7/55 (12,7)	1,898 [0,670; 5,380] 1,678 [0,723; 3,894] 0,087 [-0,051; 0,224]; p = 0,2253
CRi[c]			
Dauer der ersten Remission			
≥ 12 Monate	25/55 (45,5)	6/55 (10,9)	6,884 [2,523; 18,780] 4,197 [1,879; 9,376] 0,350 [0,194; 0,505]; p < 0,0001
< 12 Monate	40/109 (36,7)	18/107 (16,8)	2,878 [1,513; 5,472] 2,170 [1,337; 3,523] 0,198 [0,083; 0,312]; p = 0,0010
Direkte HSZT-Rate[c]			
Dauer der ersten Remission			
≥ 12 Monate	30/55 (54,5)	7/55 (12,7)	10,537 [3,684; 30,137] 4,211 [2,067; 8,579] 0,412 [0,260; 0,564]; p < 0,0001
< 12 Monate	41/109 (37,6)	11/107 (10,3)	5,582 [2,634; 11,829] 3,676 [2,010; 6,721] 0,275 [0,168; 0,381]; p < 0,0001

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
c: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatologische Stammzelltransplantation; ITT*: Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n.e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: Odds Ratio; Ph: Philadelphia-Chromosom; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	**Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)**	**OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]**
Direkte HSZT-Rate[c]			
Dauer der ersten Remission			
≥ 12 Monate	30/55 (54,5)	6/55 (10,9)	12,759 [4,209; 38,681] 4,906 [2,267; 10,617] 0,430 [0,280; 0,580]; p < 0,0001
< 12 Monate	40/109 (36,7)	12/107 (11,2)	4,919 [2,357; 10,266] 3,290 [1,843; 5,873] 0,256 [0,150; 0,363]; p < 0,0001

Quelle: (68)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
c: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatologische Stammzelltransplantation; ITT*: Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30* (*Symptomskalen*) der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Intotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[b]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 % KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 % KI]**	
EORTC QLQ-C30[c] – *Übelkeit/Erbrechen MID 10*					
Alter					
≥ 55 Jahre	17/57 (29,8)	n. e. [2,1; n. e.]	8/45 (17,8)	3,0 [1,5; n. e.]	0,791 [0,334; 1,877]; p = 0,5942
< 55 Jahre	32/94 (34,0)	4,9 [2,1; 6,0]	8/71 (11,3)	n. e. [2,5; n. e.]	1,782 [0,810; 3,918]; p = 0,1405

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Intotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Geschlecht					
Weiblich	24/68 (35,3)	n. e. [1,7; n. e.]	4/42 (9,5)	n. e. [1,6; n. e.]	2,383 [0,808; 7,031]; p = 0,1023
Männlich	25/83 (30,1)	5,5 [2,6; n. e.]	12/74 (16,2)	3,0 [2,5; n. e.]	0,907 [0,427; 1,925]; p = 0,7968
EORTC QLQ-C30[c] – *Schmerzen MID 10*					
Geschlecht					
Weiblich	22/68 (32,4)	3,7 [2,0; 5,9]	5/42 (11,9)	n. e. [1,5; n. e.]	1,007 [0,358; 2,835]; p = 0,9889
Männlich	31/83 (37,3)	3,4 [2,0; n. e.]	18/74 (24,3)	2,5 [1,4; 3,4]	0,784 [0,409; 1,501]; p = 0,4603
EORTC QLQ-C30[c] – *Schlaflosigkeit MID 10*					
Alter					
≥ 55 Jahre	17/57 (29,8)	6,1 [3,9; n. e.]	9/45 (20,0)	2,4 [1,6; n. e.]	0,611 [0,256; 1,458]; p = 0,2629
< 55 Jahre	29/94 (30,9)	3,9 [2,3; n. e.]	8/71 (11,3)	3,3 [2,8; n. e.]	1,602 [0,722; 3,556]; p = 0,2403
EORTC QLQ-C30[c] – *Dyspnoe MID 10*					
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	29/98 (29,6)	5,5 [3,7; 6,2]	10/82 (12,2)	n. e. [2,6; n. e.]	0,952 [0,445; 2,036]; p = 0,8993
Salvage 2	7/53 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/34 (17,6)	3,3 [1,5; n. e.]	0,421 [0,135; 1,315]; p = 0,1250
EORTC QLQ-C30[c] – *Appetitlosigkeit MID 10*					
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	28/98 (28,6)	6,1 [3,4; n. e.]	20/82 (24,4)	2,2 [1,4; n. e.]	0,463 [0,252; 0,851]; p = 0,0110
Salvage 2	19/53 (35,8)	3,3 [1,2; n. e.]	8/34 (23,5)	2,3 [1,2; n. e.]	1,114 [0,478; 2,596]; p = 0,8004

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Intotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
Quelle: (66) Datenschnitt: 08.03.2016 a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin) b: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt. c: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben. Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*), Ph: Philadelphia-Chromosom					

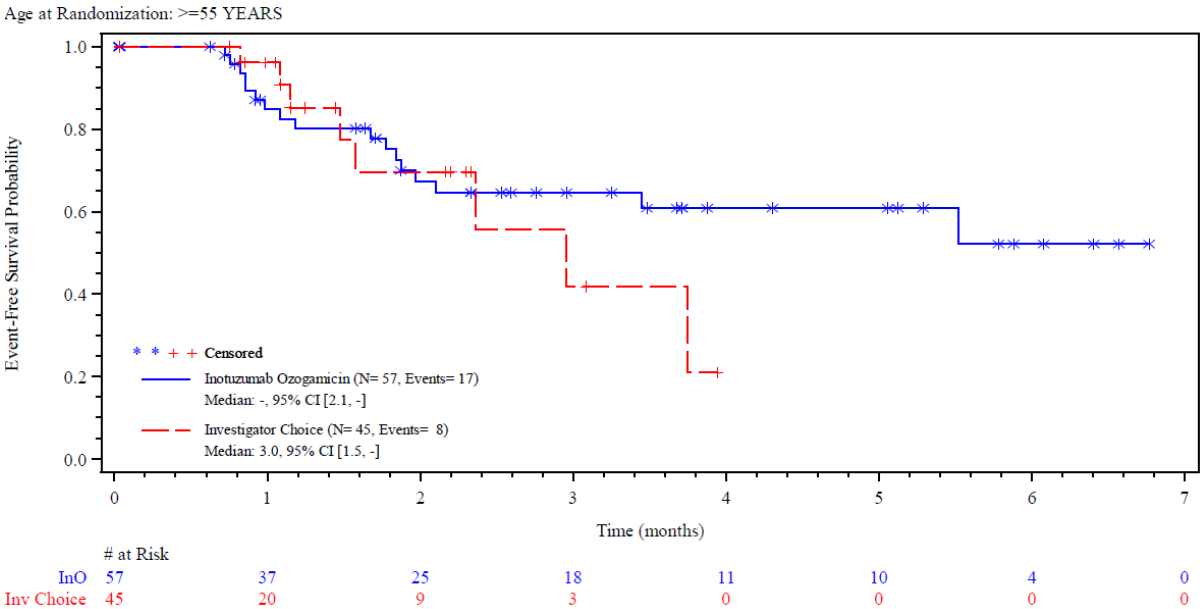


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

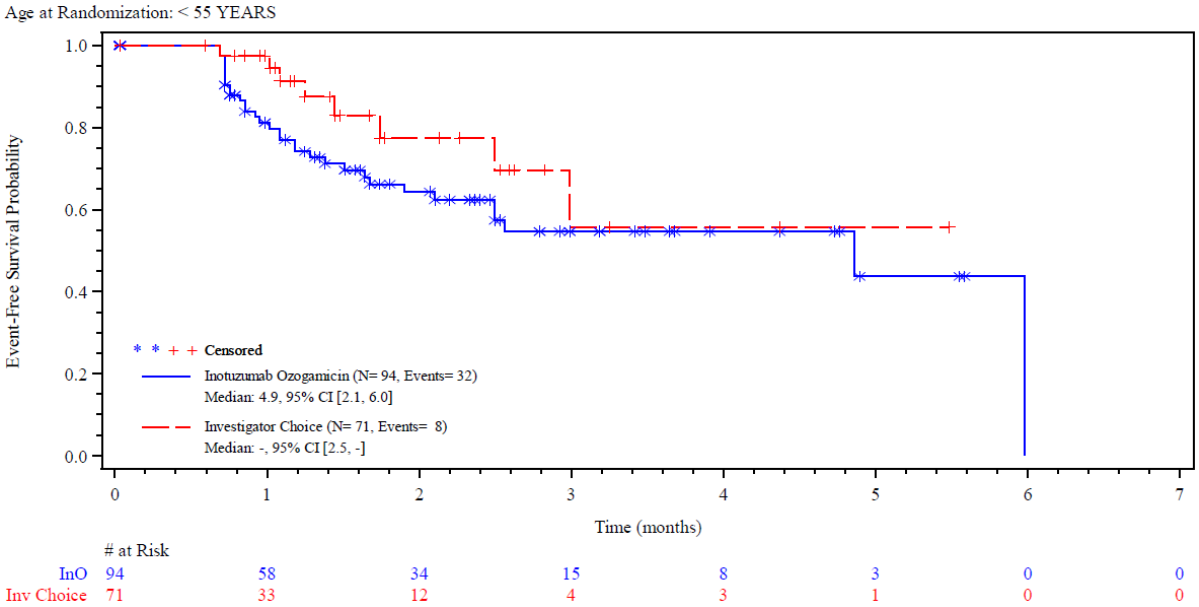


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

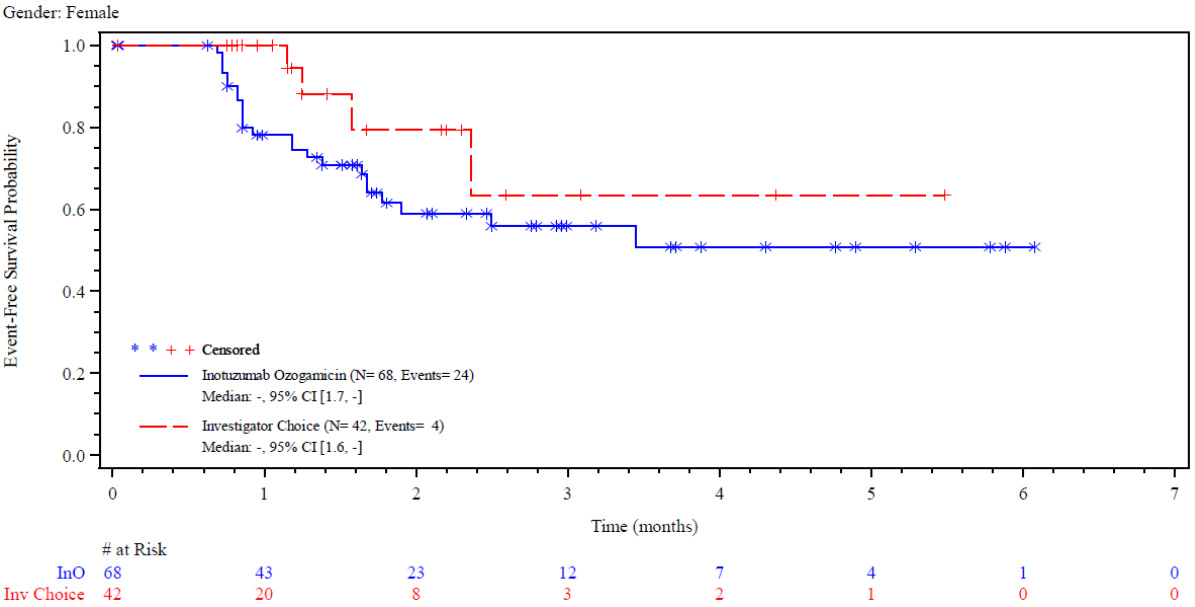


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

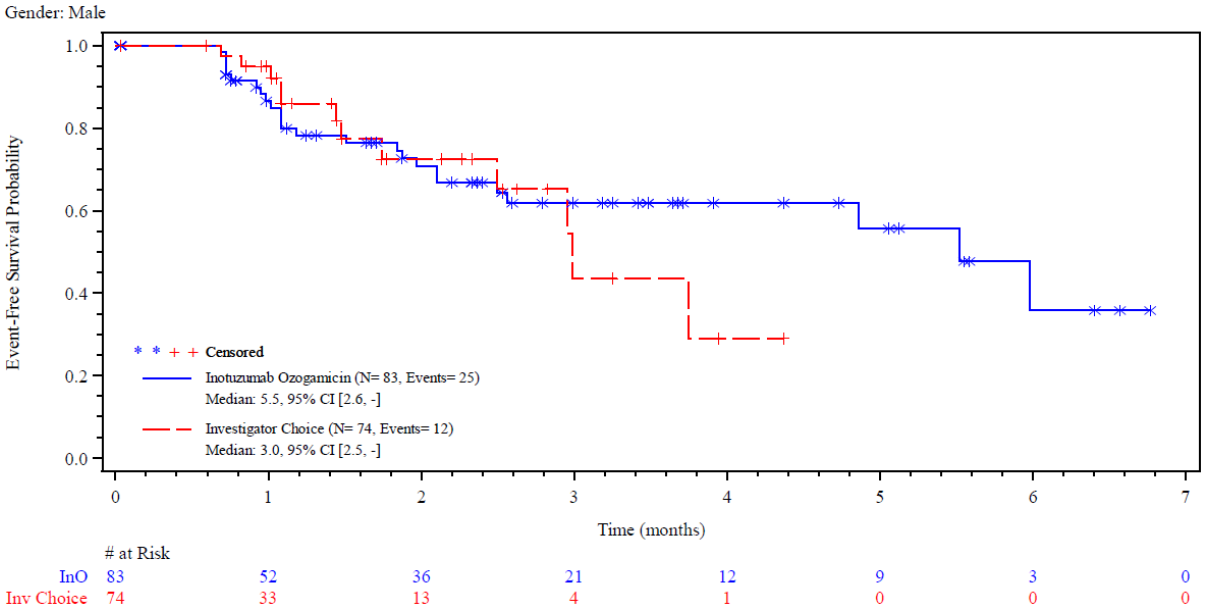


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Übelkeit/Erbrechen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

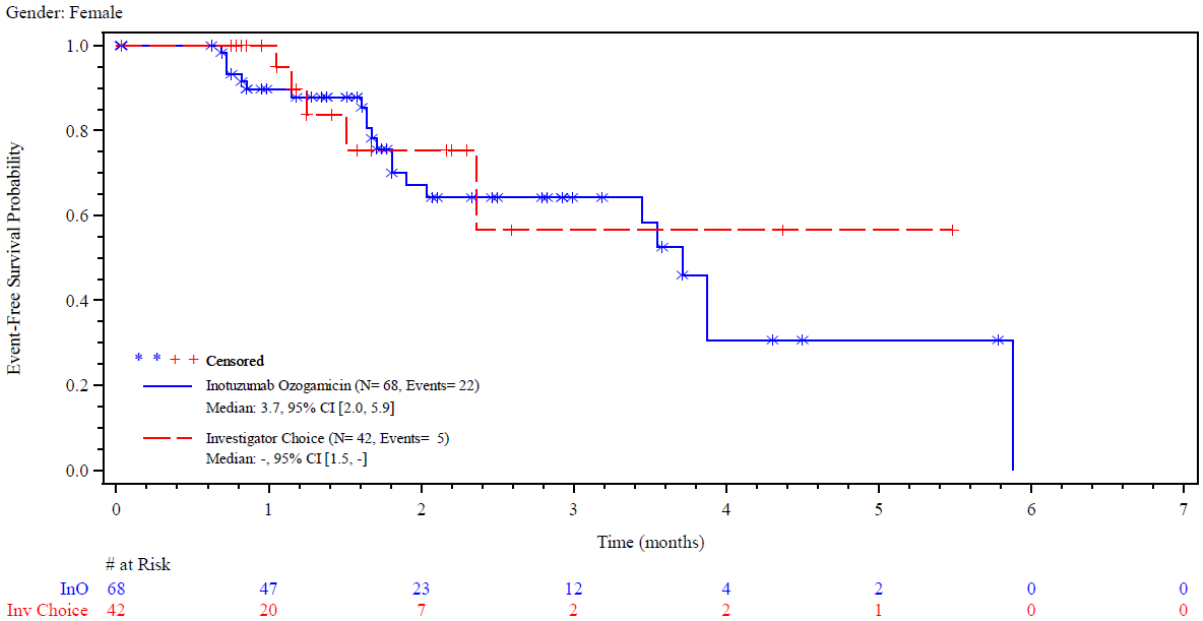


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schmerzen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

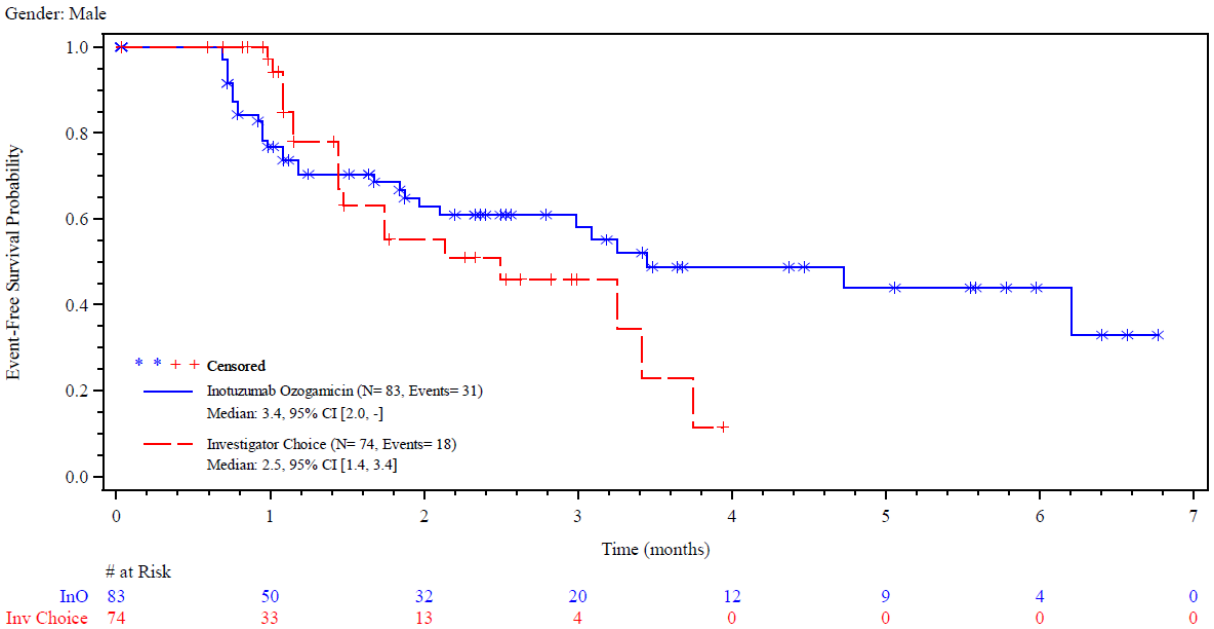


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schmerzen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

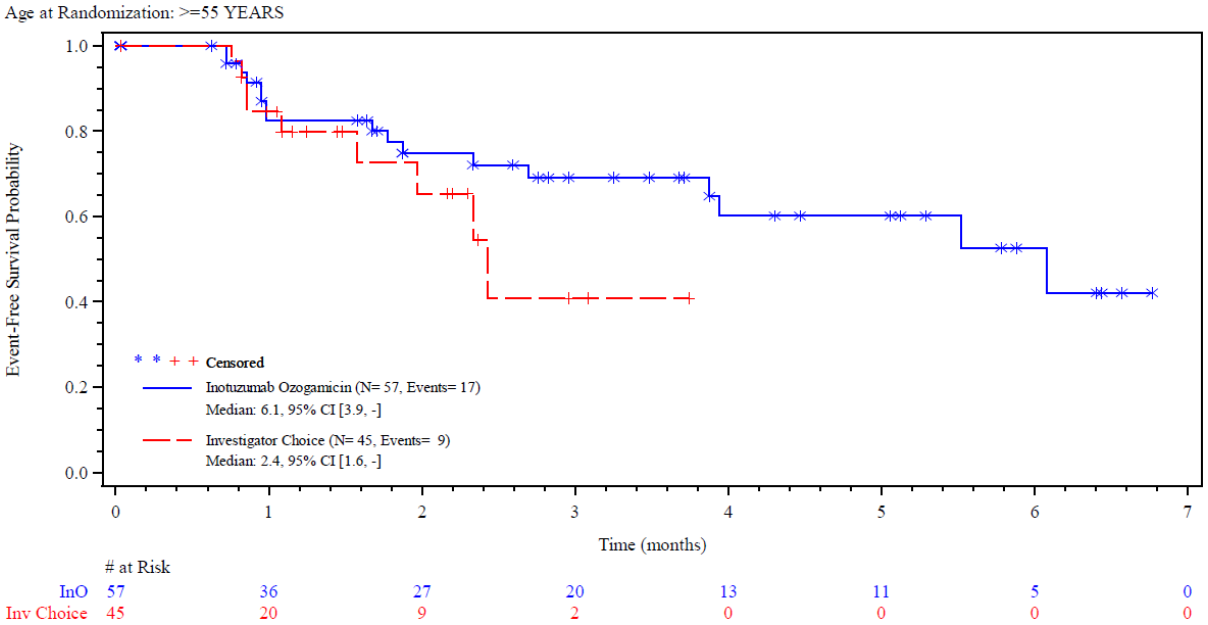


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

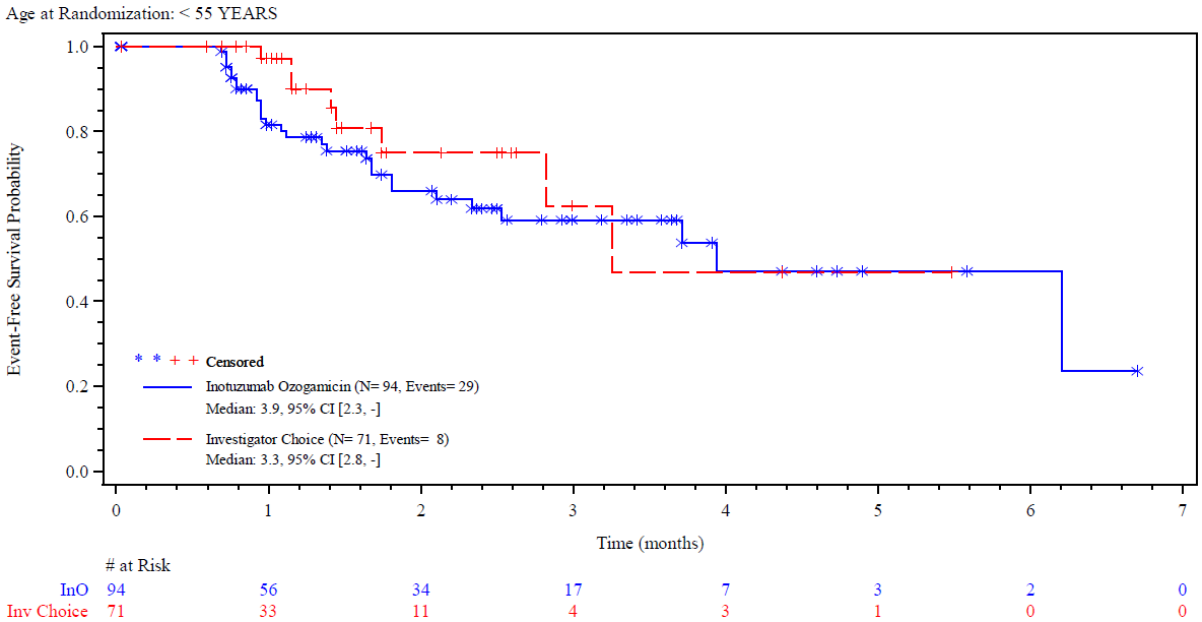


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10*, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

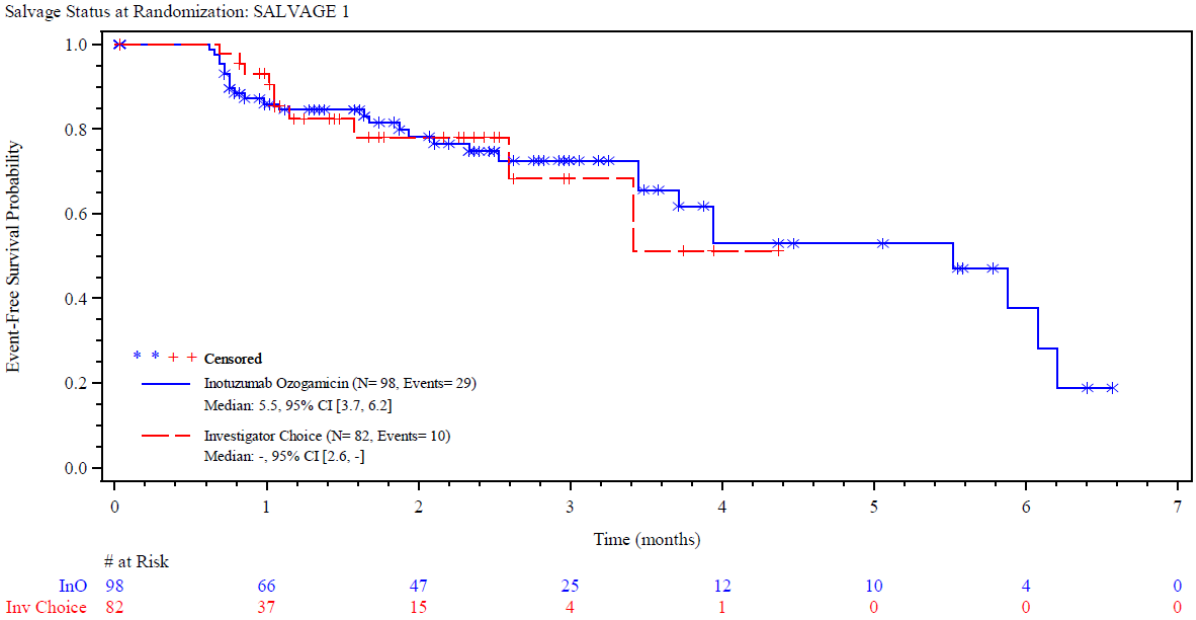


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe MID 10*, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

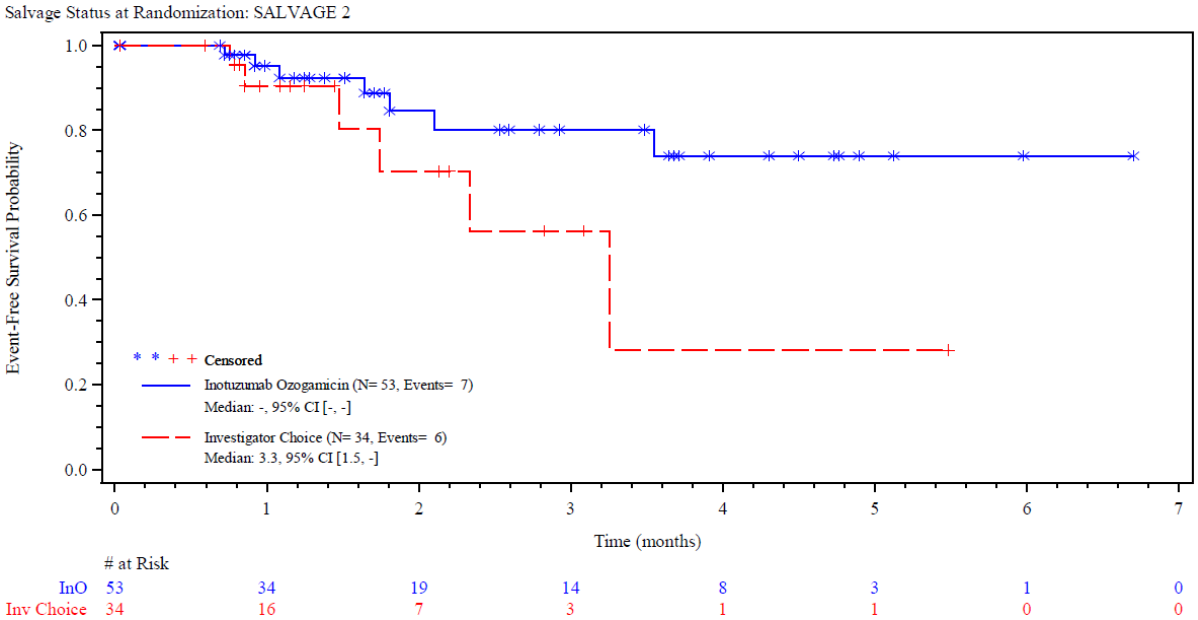


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Dyspnoe MID 10*, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

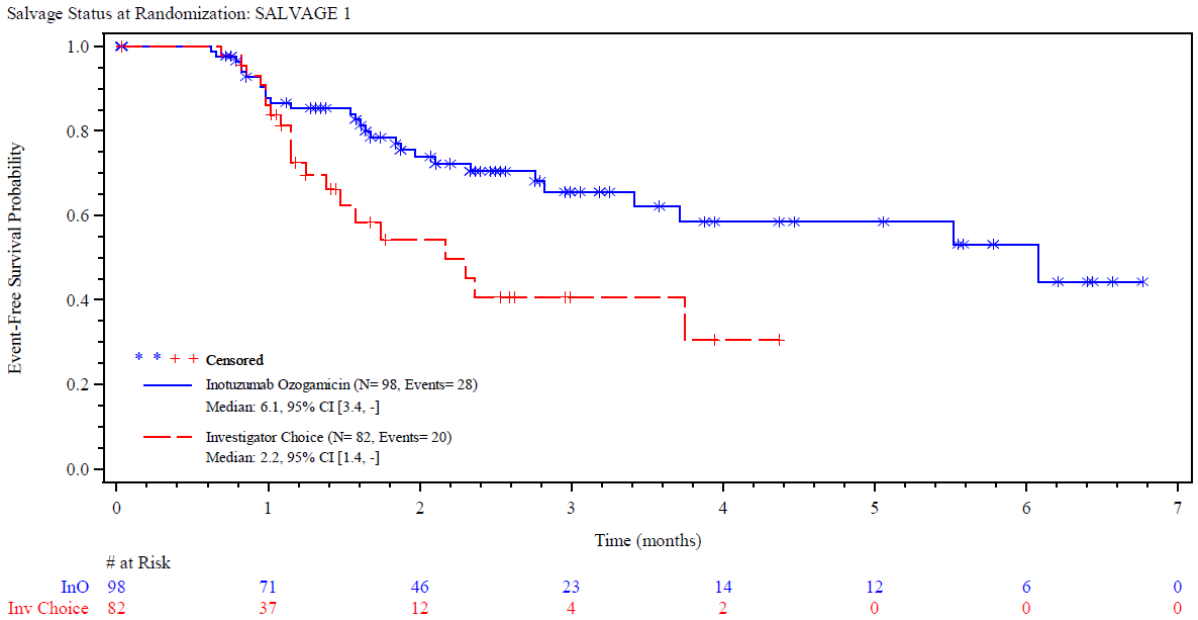


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10*, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

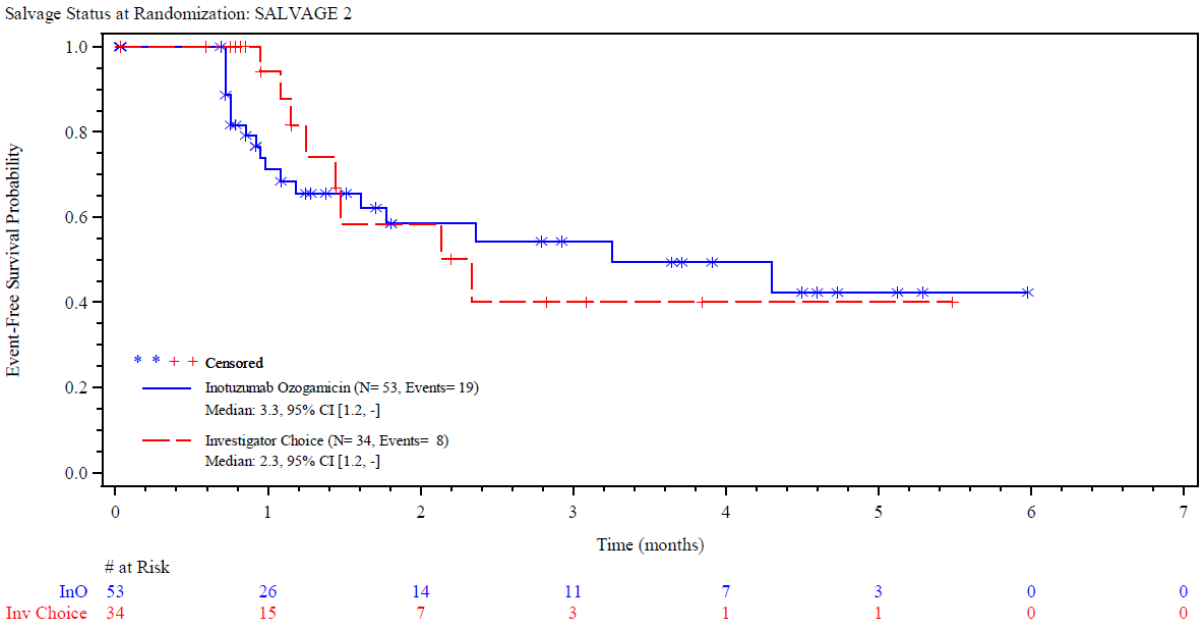


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)* der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Intotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[b]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 % KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 % KI]**	
EORTC QLQ-C30[c] – *Körperliche Funktionen MID 10*					
Alter					
≥ 55 Jahre	20/57 (35,1)	6,1 [2,6; 6,8]	14/45 (31,1)	2,3 [1,4; 3,0]	0,510 [0,246; 1,059]; p = 0,0650
< 55 Jahre	32/94 (34,0)	3,6 [1,9; n. e.]	14/71 (19,7)	3,4 [1,4; n. e.]	1,063 [0,561; 2,013]; p = 0,8514
Geschlecht					
Weiblich	24/68 (35,3)	3,9 [1,9; 6,1]	7/42 (16,7)	2,4 [1,6; n. e.]	1,008 [0,417; 2,438]; p = 0,9850
Männlich	28/83 (33,7)	6,8 [2,8; 6,8]	21/74 (28,4)	2,3 [1,4; 3,4]	0,593 [0,317; 1,107]; p = 0,0963

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Intotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
EORTC QLQ-C30[c] – *Rollenfunktion MID 10*					
Geschlecht					
Weiblich	24/68 (35,3)	3,2 [1,9; n. e.]	8/42 (19,0)	5,5 [1,2; 5,5]	1,272 [0,530; 3,057]; p = 0,5862
Männlich	30/83 (36,1)	5,1 [2,1; n. e.]	25/74 (33,8)	2,0 [1,4; 3,0]	0,539 [0,297; 0,977]; p = 0,0387
EORTC QLQ-C30[c] – *Kognitive Funktion MID 10*					
Ph-Status					
Ph^-	39/133 (29,3)	4,7 [3,3; n. e.]	15/96 (15,6)	n. e. [1,6; n. e.]	0,894 [0,482; 1,659]; p = 0,7222
Ph^+	3/18 (16,7)	n. e. [2,6; n. e.]	4/17 (23,5)	2,3 [1,0; n. e]	0,185 [0,019; 1,838]; p = 0,1098
EORTC QLQ-C30[c] – *Soziale Funktion MID 10*					
Alter					
≥ 55 Jahre	18/57 (31,6)	6,9 [2,5; 6,9]	13/44 (29,5)	2,2 [1,4; 3,0]	0,485 [0,227; 1,038]; p = 0,0572
< 55 Jahre	32/94 (34,0)	3,4 [2,0; n. e.]	11/69 (15,9)	2,8 [1,6; n. e.]	1,139 [0,564; 2,302]; p = 0,7148
Geschlecht					
Weiblich	24/68 (35,3)	2,9 [1,7; n. e]	6/41 (14,6)	n. e. [1,6; n. e.]	1,336 [0,531; 3,364]; p = 0,5354
Männlich	26/83 (31,3)	6,9 [2,5; 6,9]	18/72 (25,0)	1,7 [1,5; 3,0]	0,444 [0,222; 0,890]; p = 0,0191
EORTC QLQ-C30[c] – *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10*					
Alter					
≥ 55 Jahre	12/57 (21,1)	6,9 [3,9; 6,9]	8/44 (18,2)	2,4 [1,5; n. e.]	0,458 [0,177; 1,186]; p = 0,1000
< 55 Jahre	24/94 (25,5)	6,2 [3,0; n. e.]	8/68 (11,8)	n. e. [1,7; n. e.]	1,219 [0,533; 2,784]; p = 0,6373

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Intotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	

Quelle: (66)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin)
b: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
c: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*), Ph: Philadelphia-Chromosom

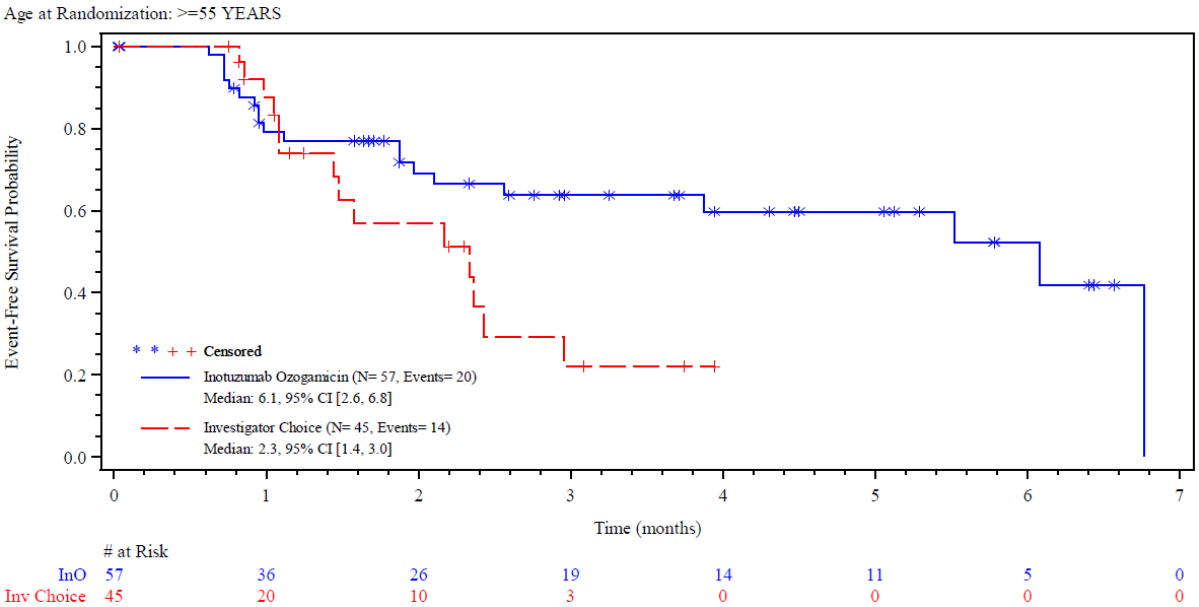


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

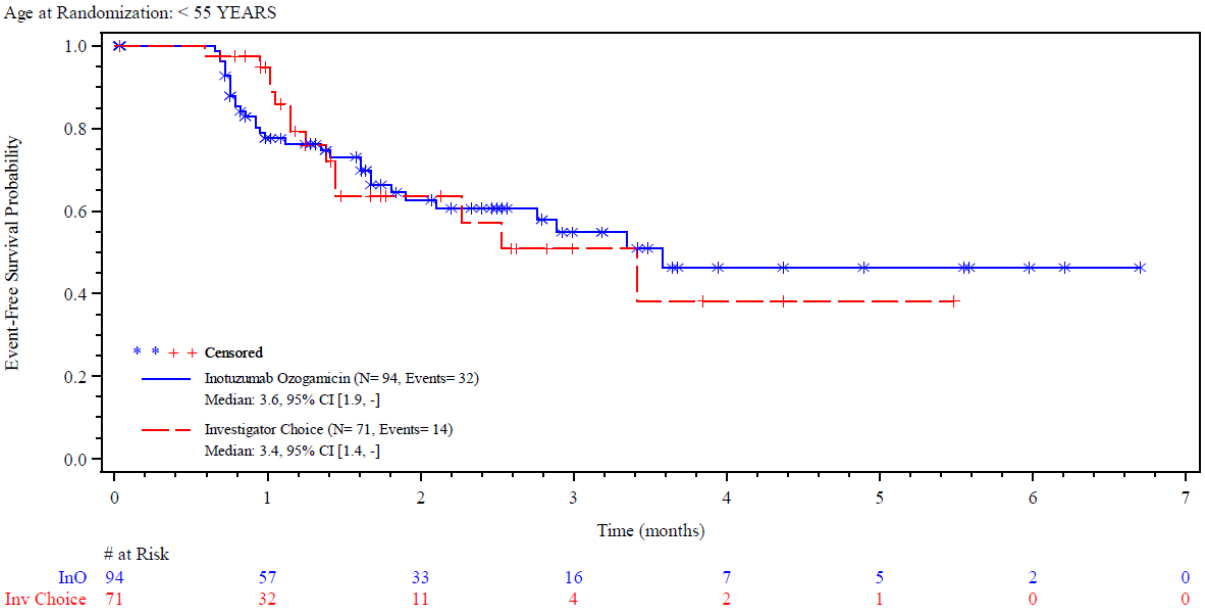


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

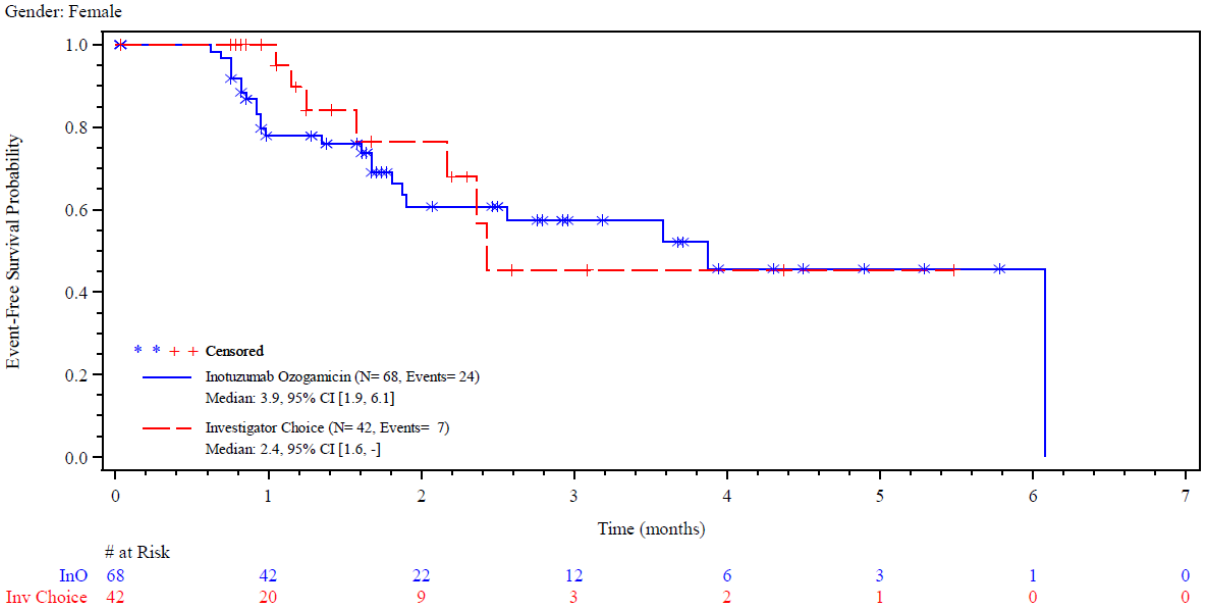


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

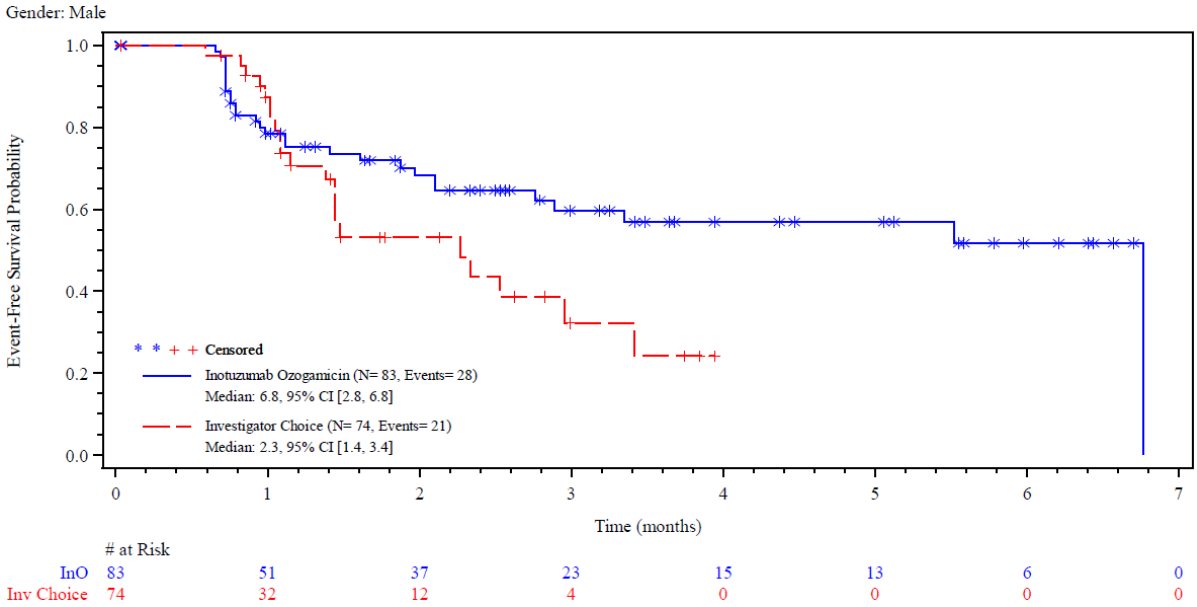


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Körperliche Funktionen MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

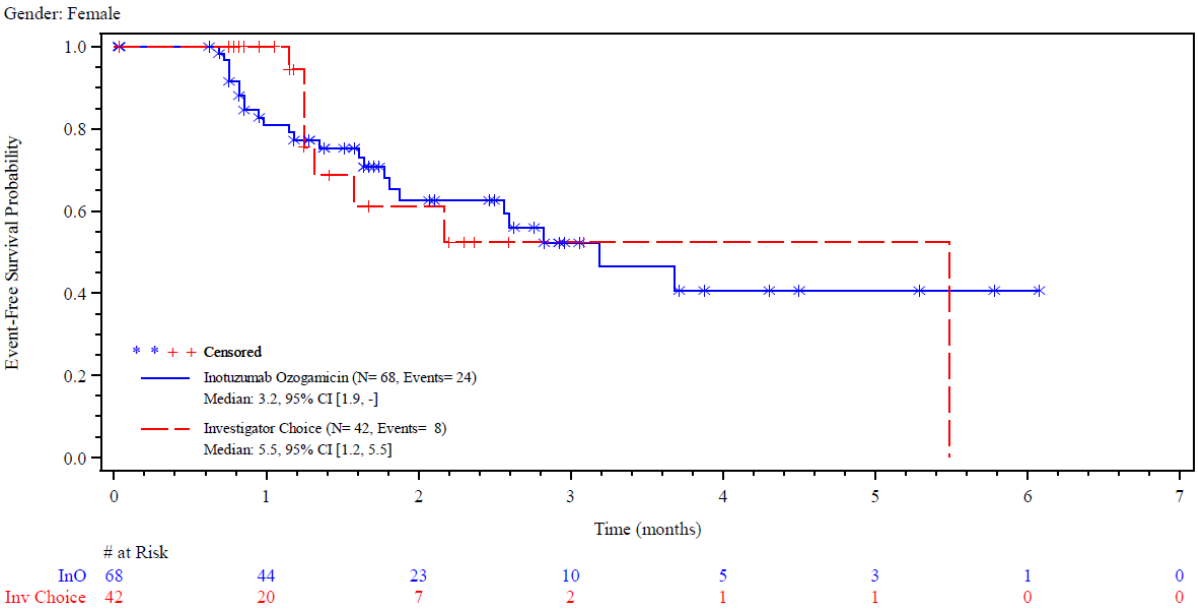


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

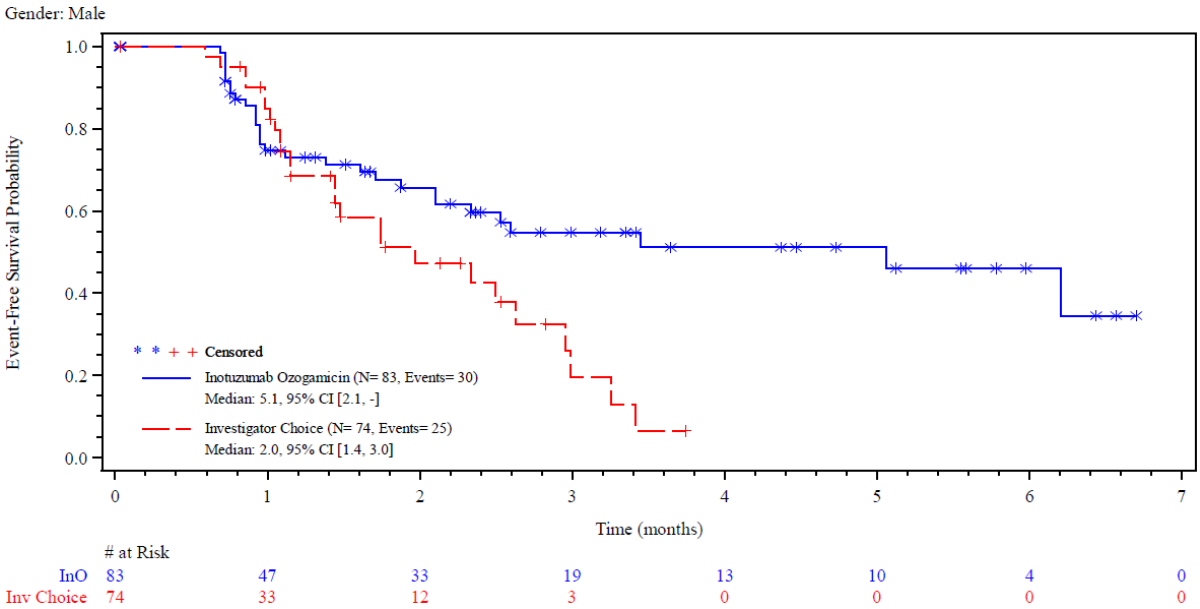


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Rollenfunktion MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

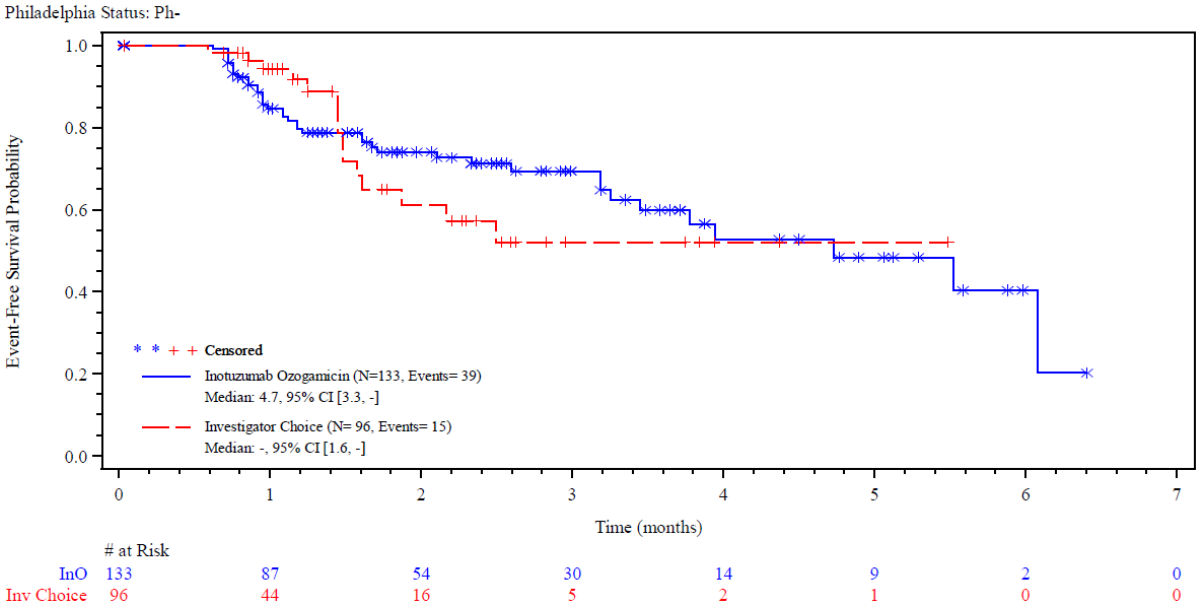


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion MID 10, Ph⁻* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

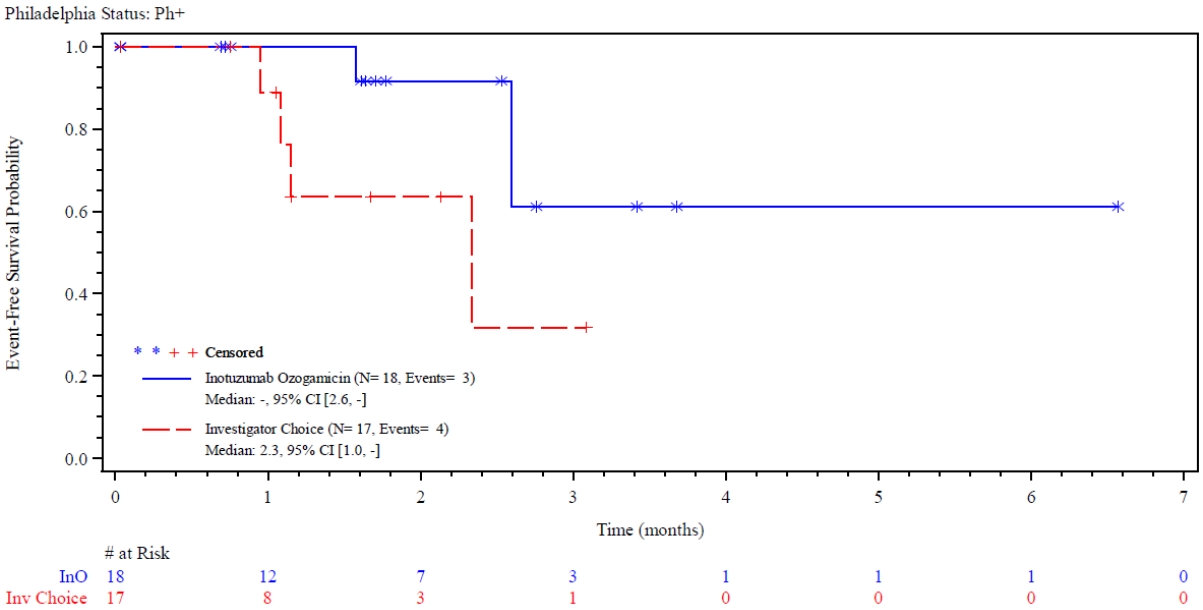


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Kognitive Funktion MID 10, Ph*$^{+}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

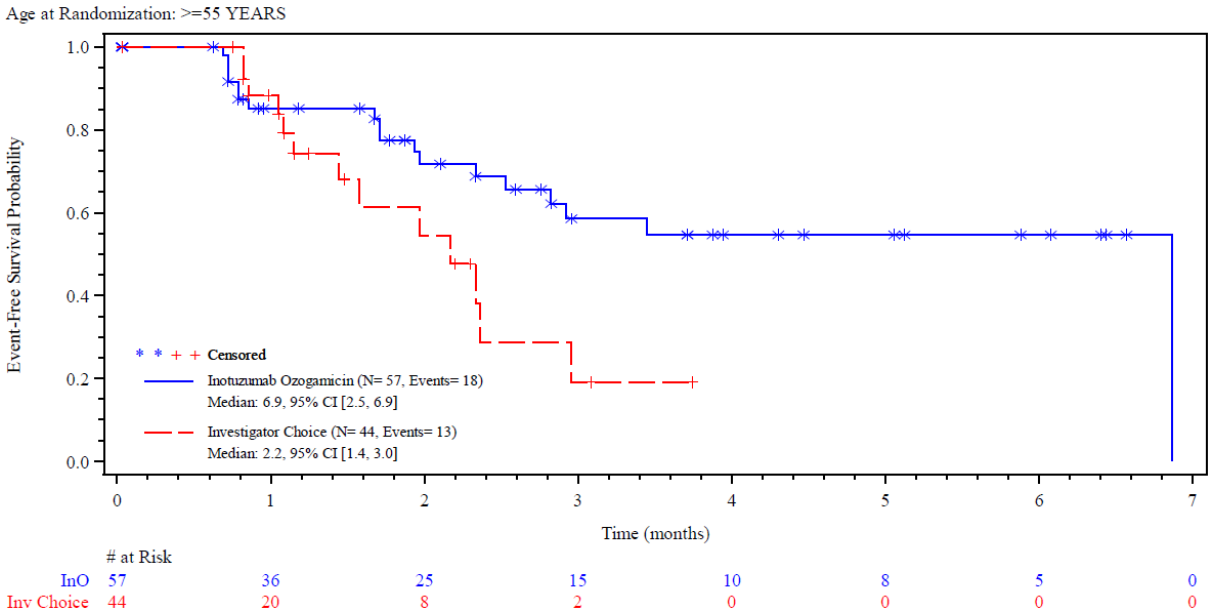


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

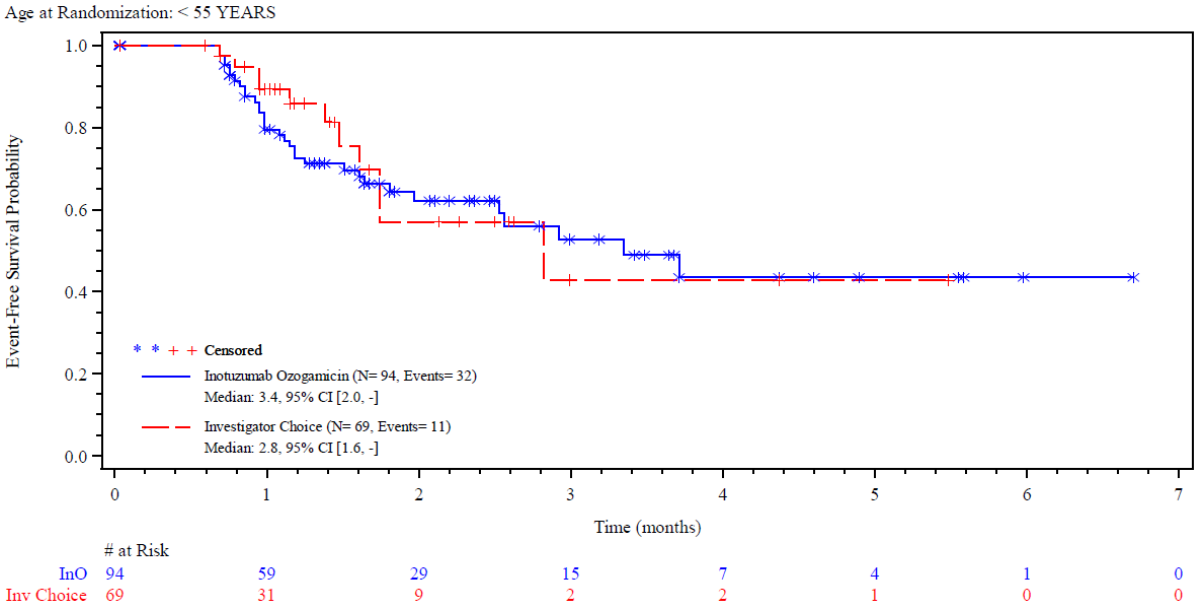


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

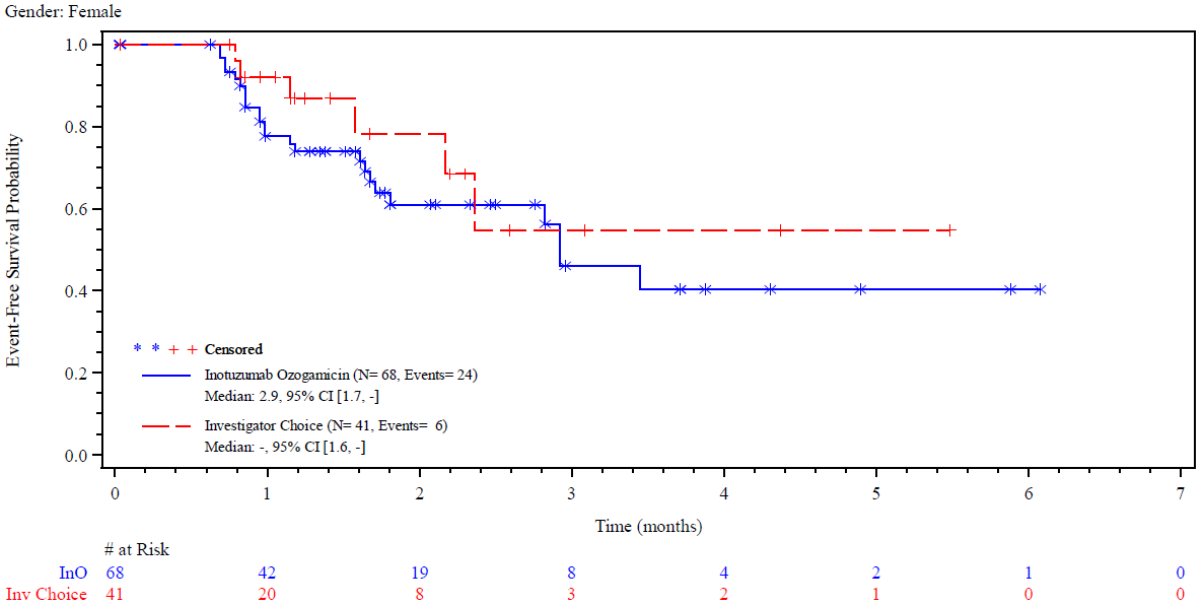


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

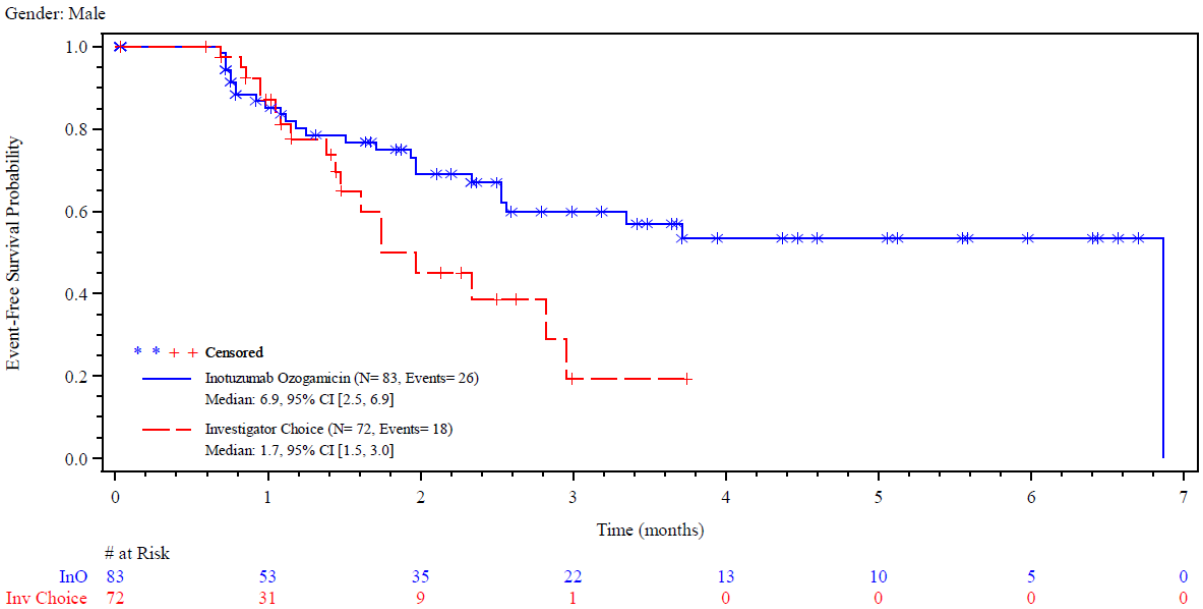


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Soziale Funktion MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

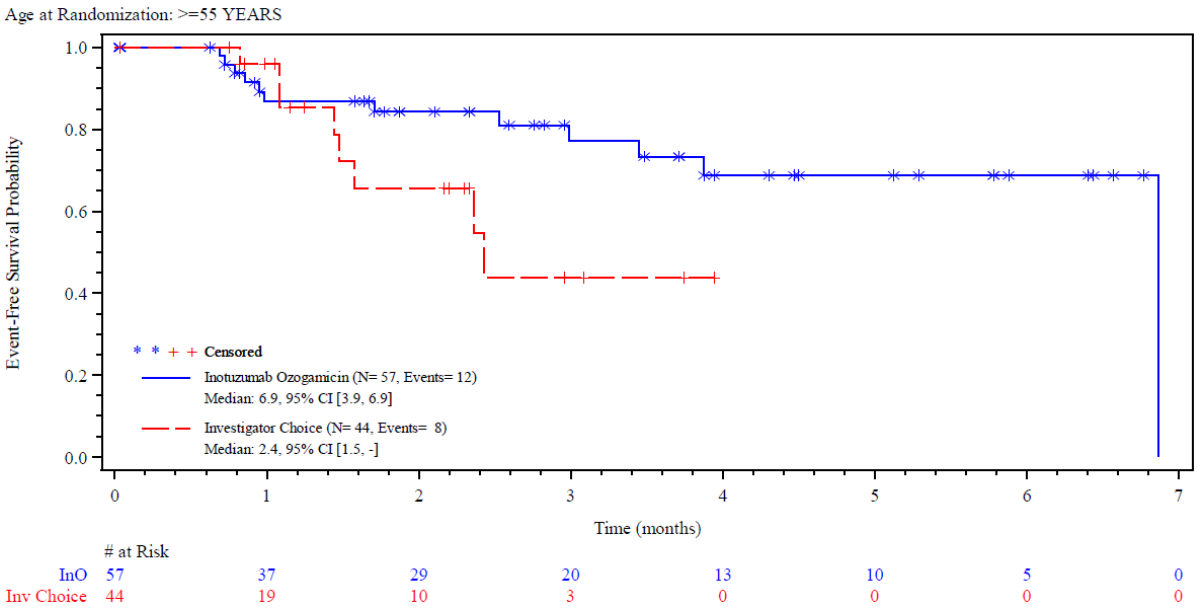


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10, Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

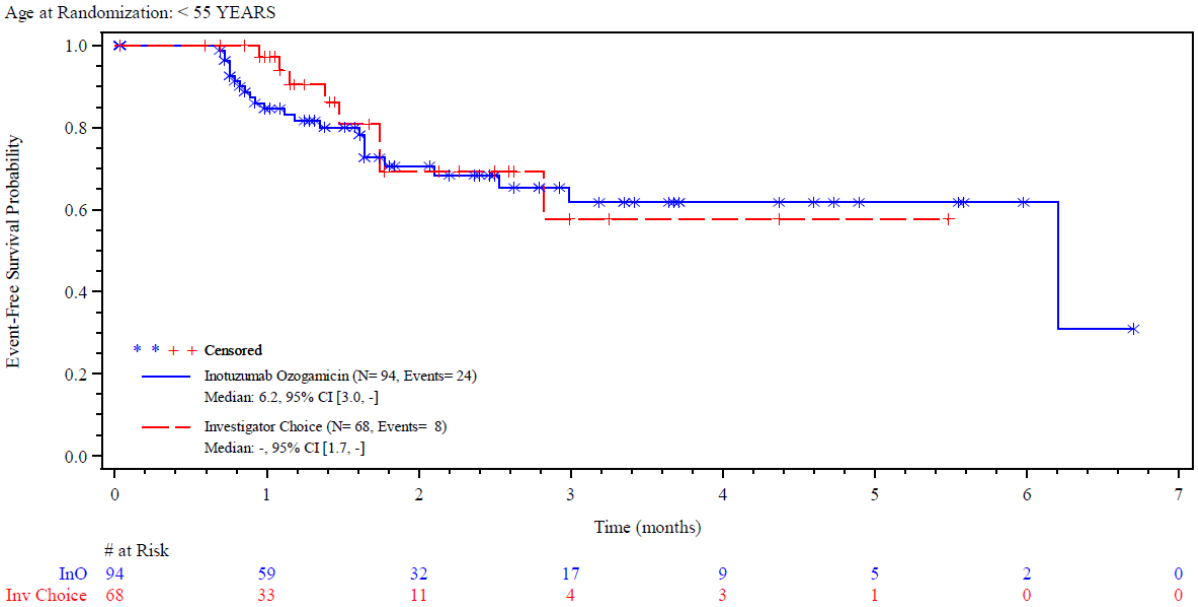


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Finanzielle Schwierigkeiten MID 10, Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (66)

4.3.1.3.2.1.3 Nebenwirkungen (Hinweise)

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
SUE[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	40/60 (66,7)	3,0 [1,3; 4,6]	27/52 (51,9)	1,8 [0,9; n. e.]	1,268 [0,774; 2,077]; p = 0,3433 1,910 [0,880; 4,146] 1,294 [0,946; 1,769] 0,152 [-0,027; 0,332]; p = 0,1012
< 55 Jahre	44/104 (42,3)	n. e. [4,0; n. e.]	44/91 (48,4)	n. e. [1,0; n. e.]	0,729 [0,479; 1,109]; p = 0,1362 0,775 [0,439; 1,366] 0,870 [0,638; 1,186] -0,063 [-0,203; 0,077];

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
					p = 0,3800
Geschlecht					
Weiblich	40/73 (54,8)	3,9 [2,4; n. e.]	21/51 (41,2)	n. e. [1,2; n. e.]	1,314 [0,767; 2,254]; p = 0,3179 1,902 [0,904; 4,001] 1,407 [0,930; 2,130] 1,160 [-0,020; 0,340]; p = 0,0896 0,753 [0,498; 1,139]; p = 0,1749
Männlich	44/91 (48,4)	7,8 [3,3; n. e.]	50/92 (54,3)	1,4 [0,7; n. e.]	0,793 [0,442; 1,420] 0,892 [0,669; 1,188] -0,059 [-0,206; 0,089]; p = 0,4306
UE CTCAE Grad ≥ 3[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	59/60 (98,3)	0,2 [0,1; 0,3]	50/52 (96,2)	0,2 [0,1; 0,2]	0,910 [0,618; 1,340]; p = 0,6109 2,544 [0,209; 31,035] 1,024 [0,962; 1,090] 0,023 [-0,038; 0,084]; p = 0,4547 0,675 [0,498; 0,914]; p = 0,0063
< 55 Jahre	90/104 (86,5)	0,2 [0,1; 0,3]	87/91 (95,6)	0,2 [0,1; 0,2]	0,296 [0,094; 0,933] 0,905 [0,829; 0,988] -0,091 [-0,169; -0,013]; p = 0,0296

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE, die zum Therapieabbruch führen[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	10/60 (16,7)	n. e. [5,6; n. e.]	6/52 (11,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,380 [0,114; 1,272]; p = 0,1064 1,591 [0,525; 4,818] 1,467 [0,585; 3,675] 0,054 [-0,072; 0,180]; p = 0,4142 1,474 [0,558; 3,893]; p = 0,4302
< 55 Jahre	20/104 (19,2)	5,4 [3,9; n. e.]	6/91 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,178 [1,235; 8,178] 2,927 [1,185; 7,227] 0,124 [0,032; 0,217]; p = 0,0112
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	13/108 (12,0)	n. e. [5,4.; n. e.]	8/97 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,470 [0,168; 1,319]; p = 0,1444 1,524 [0,608; 3,821] 1,477 [0,627; 3,478] 0,039 [-0,044; 0,122]; p = 0,3640 1,778 [0,564; 5,607]; p = 0,3203
Salvage 2	17/56 (30,4)	5,4 [3,4; n. e.]	4/46 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,652 [1,421; 15,237] 3,544 [1,281; 9,806] 0,220 [0,074; 0,365]; p = 0,0071

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] - *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	13/55 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/49 (63,3)	0,5 [0,3; 3,3]	0,287 [0,149; 0,551]; p < 0,0001 0,177 [0,074; 0,424] 0,373 [0,222; 0,626] -0,399 [-0,574; -0,224]; p < 0,0001
< 12 Monate	31/109 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/94 (48,9)	1,5 [0,5; n. e.]	0,479 [0,303; 0,758]; p = 0,0012 0,422 [0,237; 0,751] 0,581 [0,402; 0,839] -0,204 [-0,338; -0,071]; p = 0,0029
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	26/108 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/97 (55,7)	0,8 [0,5; n. e.]	0,330 [0,206; 0,529]; p < 0,0001 0,248 [0,136; 0,454] 0,432 [0,296; 0,631] -0,316 [-0,443; -0,189]; p <0,0001
Salvage 2	18/56 (32,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/46 (50,0)	0,7 [0,4.; n. e.]	0,573 [0,307; 1,067]; p = 0,0715 0,497 [0,228; 1,085] 0,645 [0,394; 1,054] -0,178 [-0,373; 0,018]; p = 0,0722

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] - *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5*					
Alter					
≥ 55 Jahre	3/60 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/52 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,458 [0,255; 23,694]; p = 0,4213 2,713 [0,270; 27,264] 2,581 [0,286; 23,258] 0,031 [-0,036; 0,097]; p = 0,3827 0,342 [0,066; 1,763]; p = 0,1786
< 55 Jahre	2/104 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/91 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,311 [0,055; 1,741] 0,334 [0,065; 1,713] -0,037 [-0,089; 0,016]; p = 0,1683
UE von besonderem Interesse[e] - *Hospitalisierungen*					
Region					
Europa	51/61 (83,6)	0,0 [0,0; 0,1]	48/54 (88,9)	0,0 [0,0; 0,1]	0,801 [0,527; 1,217]; p = 0,1710 0,593 [0,203; 1,738] 0,927 [0,792; 1,085] -0,065 [-0,195; 0,066]; p = 0,3315 1,478 [0,663; 3,293]; p = 0,0146
Asien	26/26 (100,0)	0,0 [n. e.; n. e.]	15/15 (100,0)	0,0 [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e]; p = n. e. 0,491 [0,337; 0,716]; p < 0,0001
Nordamerika	57/75 (76,0)	0,1 [0,0; 0,3]	72/74 (97,3)	0,0 [0,0; 0,1]	0,079 [0,016; 0,395] 0,774 [0,676; 0,887] -0,221 [-0,326; -0,116]; p = 0,0001 n. e. [n. e; n. e]; p = n. e.
Andere	2/2 (100,0)	1,9 [0,0; 3,8]	0/0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e; n. e]

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
					n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e]; p = n. e.
Ph-Status					
Ph$^-$	114/142 (80,3)	0,0 [0,0; 0,1]	116/120 (96,7)	0,0 [n. e.; n. e.]	0,640 [0,489; 0,839]; p < 0,0001 0,137 [0,046; 0,408] 0,829 [0,759; 0,906] -0,165 [-0,238; -0,092]; p < 0,0001 1,092 [0,552; 2,160]; p = 0,7157
Ph$^+$	22/22 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	19/23 (82,6)	0,0 [0,0; 0,1]	n. e. [n. e; n. e] 1,206 [1,000; 1,456] 0,171 [0,016; 0,327]; p = 0,0540
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Ph-Status					
Ph$^-$	41/142 (28,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/120 (25,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,060 [0,659; 1,704]; p = 0,8078 1,207 [0,695; 2,095] 1,147 [0,767; 1,714] 0,037 [-0,071; 0,144]; p = 0,5040 2,698 [0,676, 10,763]; p = 0,1451
Ph$^+$	9/22 (40,9)	n. e. [3,3; n. e.]	3/23 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,145 [0,949; 27,908] 2,828 [0,986; 8,108] 0,262 [0,024; 0,501]; p = 0,0320

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Alter					
≥ 55 Jahre	13/60 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/52 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,110 [0,484; 2,544]; p = 0,8053 1,154 [0,469; 2,842] 1,127 [0,534; 2,378] 0,025 [-0,129; 0,178]; p = 0,7526 0,524 [0,268; 1,026]; p = 0,0542
< 55 Jahre	14/104 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/91 (24,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,472 [0,222; 1,003] 0,550 [0,300; 1,007] -0,109 [-0,217; -0,001]; p = 0,0494
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3*					
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	11/108 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/97 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,567 [0,263; 1,224]; p = 0,1434 0,572 [0,252; 1,298] 0,614 [0,299; 1,260] -0,064 [-0,158; 0,030]; p = 0,1790 1,443 [0,637; 3,273]; p = 0,3755
Salvage 2	16/56 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/46 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,785 [0,674; 4,732] 1,504 [0,751; 3,013] 0,097 [-0,061; 0,256]; p = 0,2478

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Ph-Status					
Ph-	25/142 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/120 (5,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,813 [1,212; 6,525]; p = 0,0118 3,488 [1,443; 8,429] 3,005 [1,343; 6,724] 0,116 [0,041; 0,191]; p = 0,0040
Ph+	2/22 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/23 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,672 [0,111; 4,072]; p = 0,6635 0,699 [0,105; 4,647] 0,736 [0,152; 3,559] -0,036 [-0,222; 0,150]; p = 0,7059
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums CTCAE Grad ≥ 3*					
Alter					
≥ 55 Jahre	6/60 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/52 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,031 [0,314; 3,385]; p = 0,9601 1,084 [0,310; 3,785] 1,075 [0,349; 3,306] 0,007 [-0,103; 0,118]; p = 0,9003
< 55 Jahre	3/104 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/91 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,212 [0,058; 0,774]; p = 0,0097 0,223 [0,059; 0,845] 0,255 [0,074; 0,880] -0,083 [-0,155; -0,012]; p = 0,0183
Ph-Status					
Ph-	6/142 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/120 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,299 [0,114; 0,781]; p = 0,0090 0,320 [0,119; 0,866] 0,357 [0,144; 0,886] -0,076 [-0,142; -0,010]; p = 0,0201

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Ph+	3/22 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/23 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,481 [0,462; 43,427]; p = 0,1569 3,818 [0,423; 34,453] 3,818 [0,373; 39,132] 0,109 [-0,065; 0,284]; p = 0,1876
UE von besonderem Interesse[e] – *Preferred Term Pyrexie* der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums CTCAE Grad ≥ 3*					
Geschlecht					
Weiblich	1/73 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/51 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,137 [0,015; 1,249]; p = 0,0407 0,123 [0,012; 1,253] 0,123 [0,011; 1,381] -0,075 [-0,157; 0,007]; p = 0,0401
Männlich	4/91 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/92 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,049 [0,259; 4,258]; p = 0,9464 1,083 [0,258; 4,543] 1,077 [0,289; 4,012] 0,003 [-0,057; 0,063]; p = 0,9126

Quelle: (71, 72)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

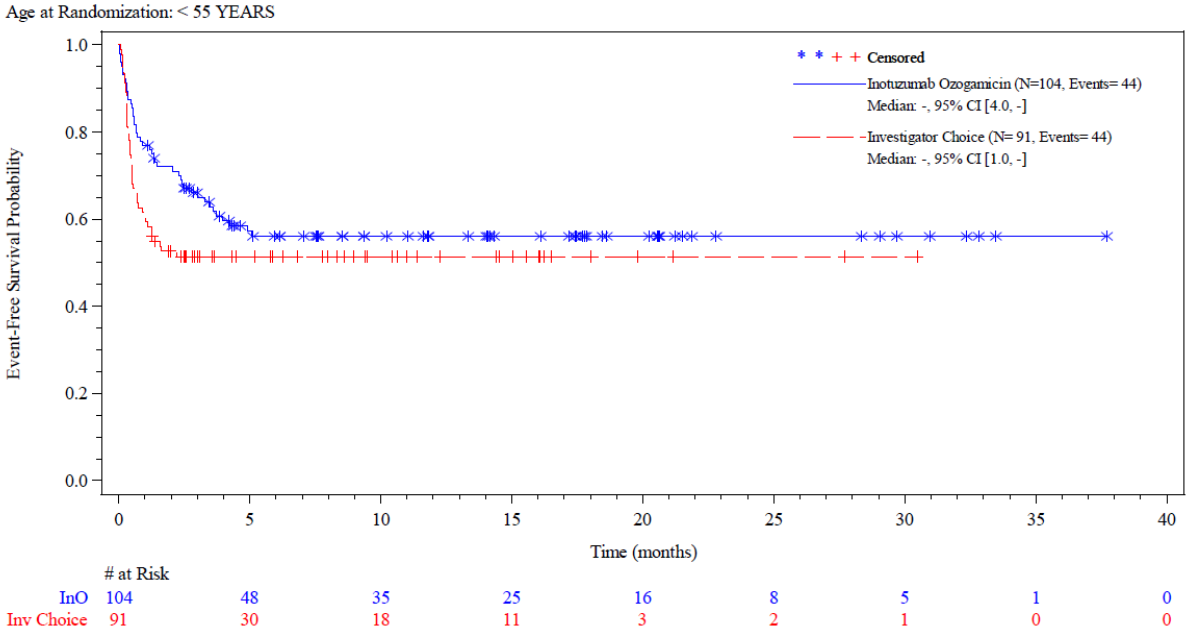


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

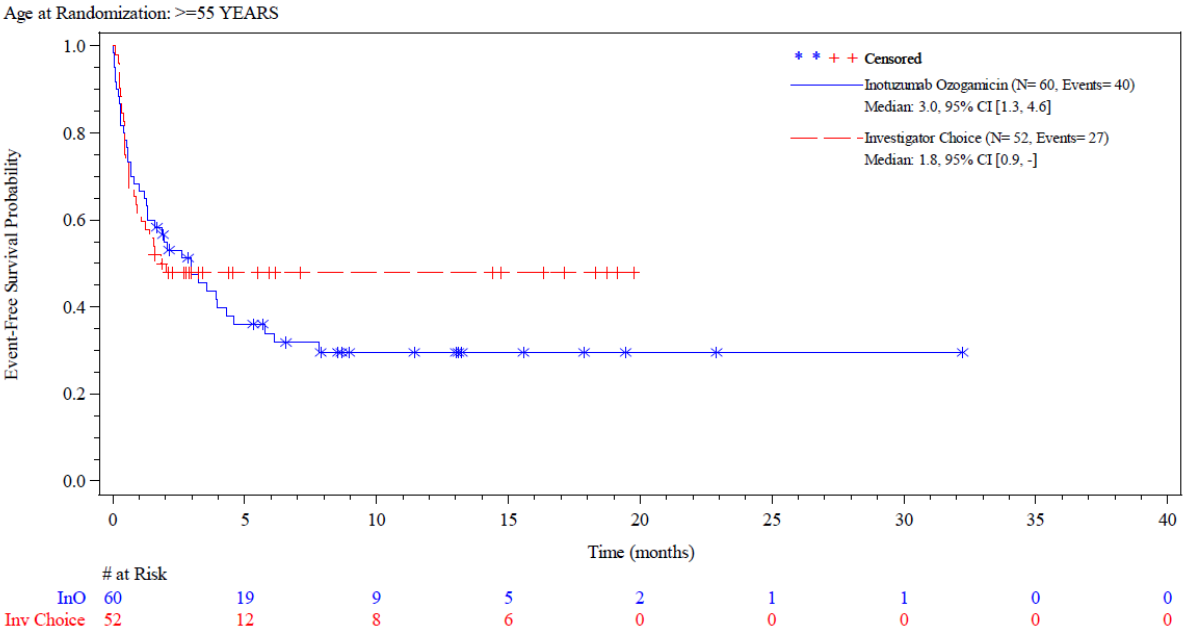


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

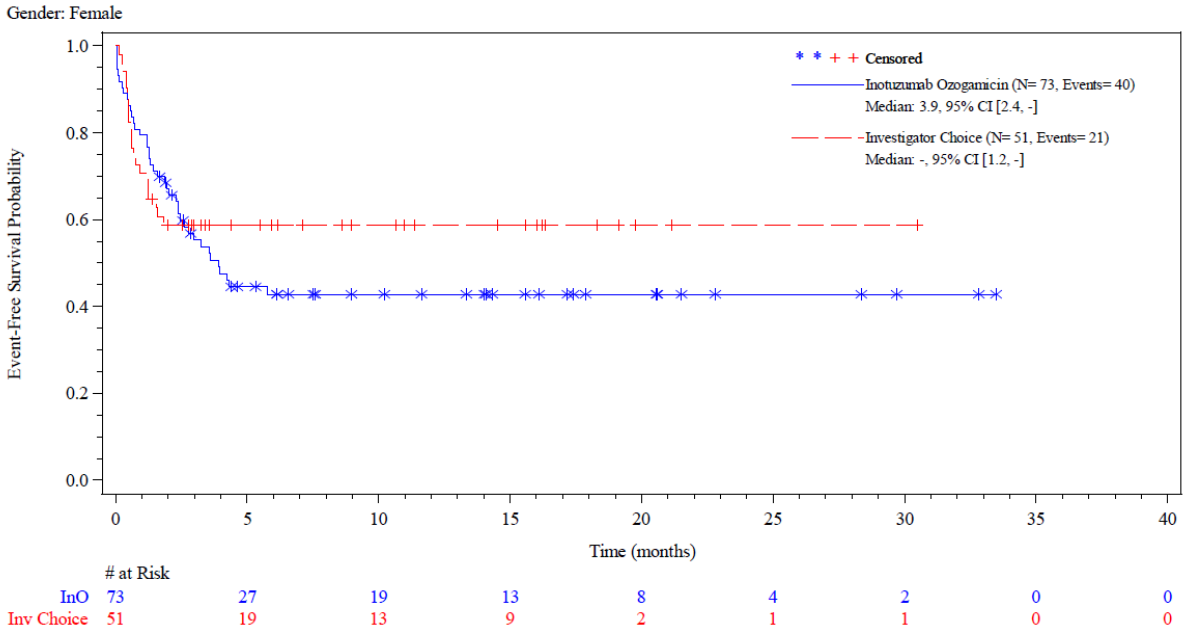


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

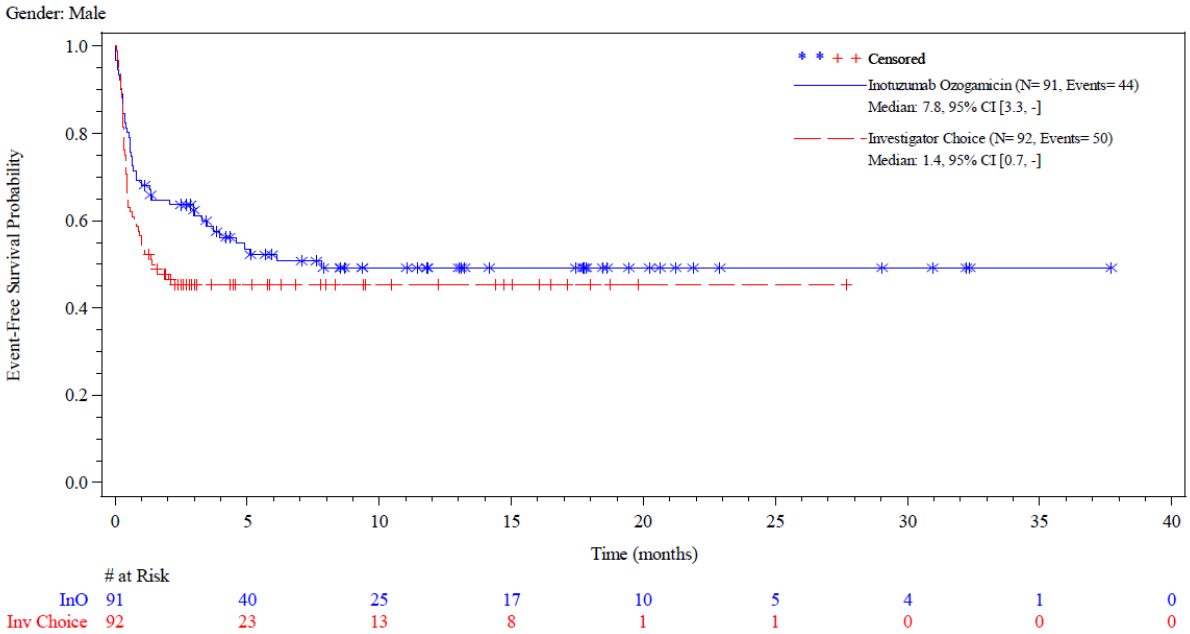


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

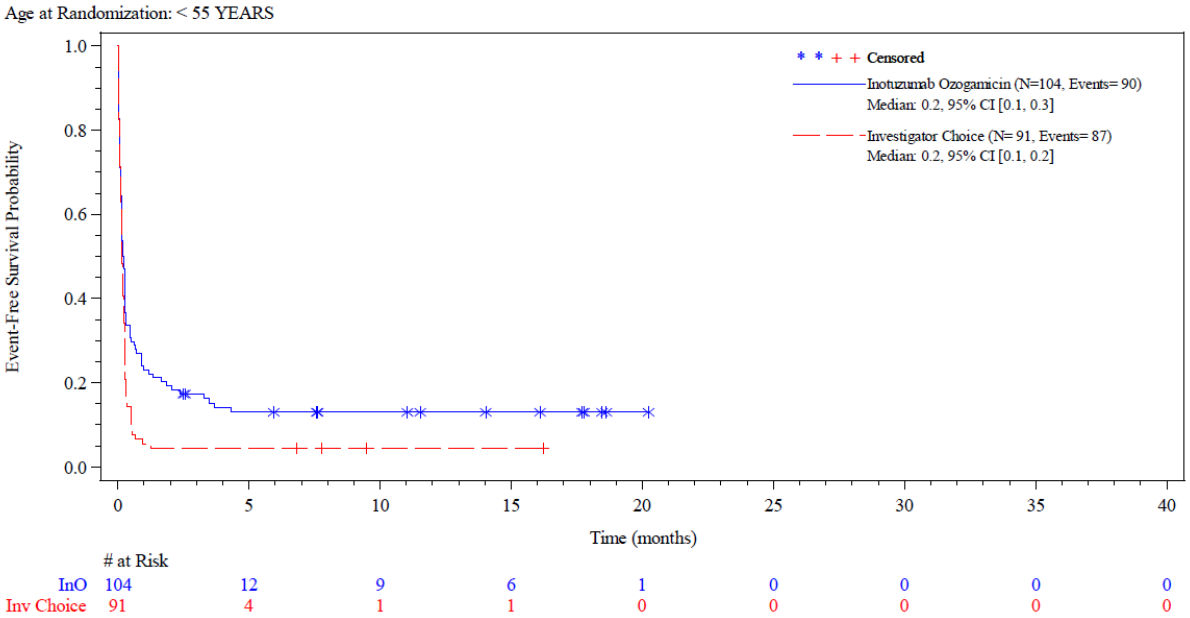


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

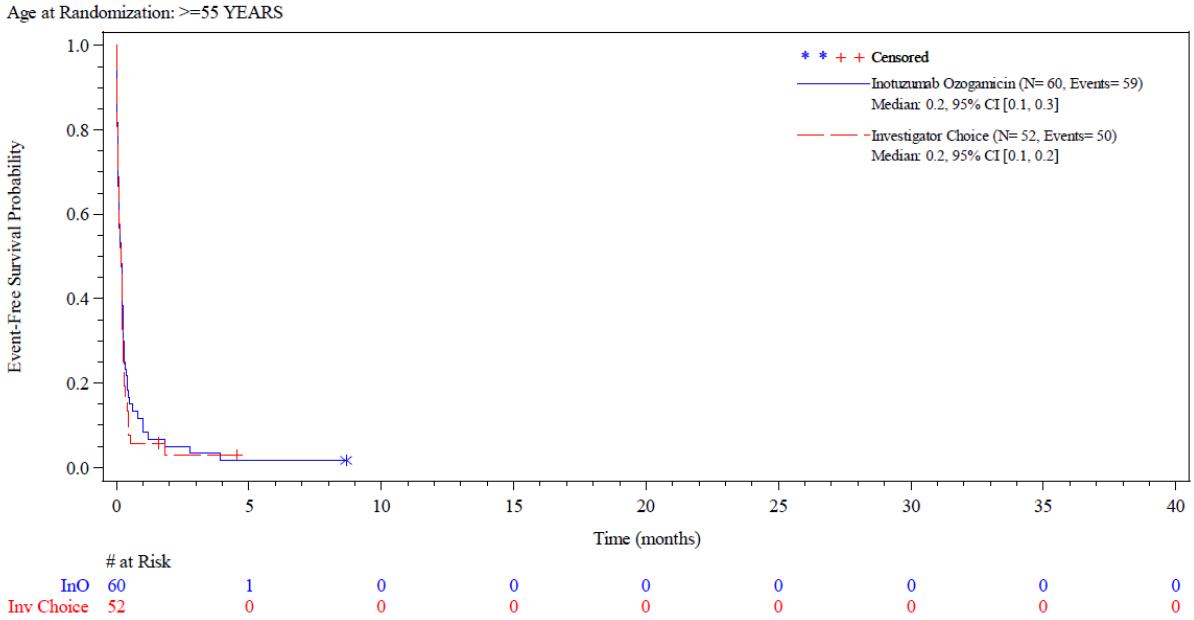


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

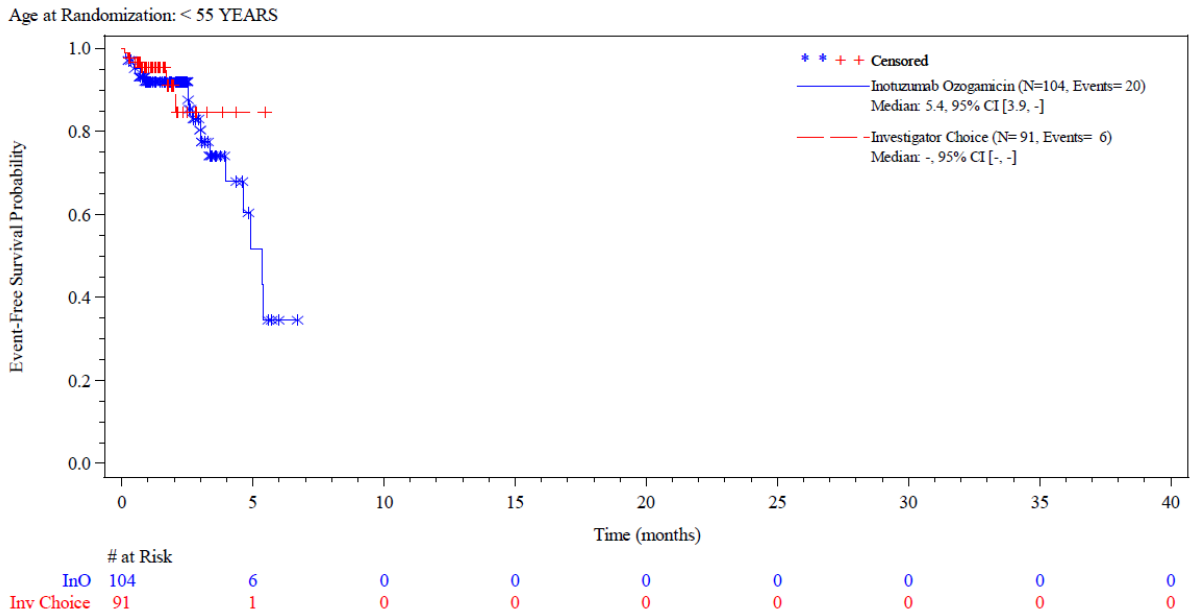


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

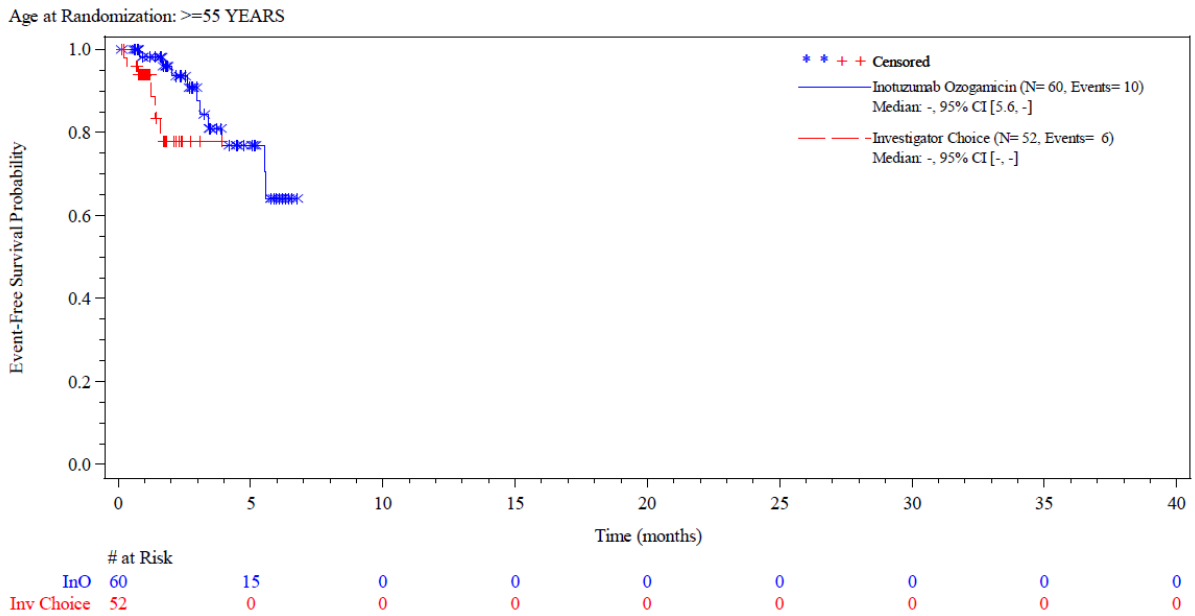


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

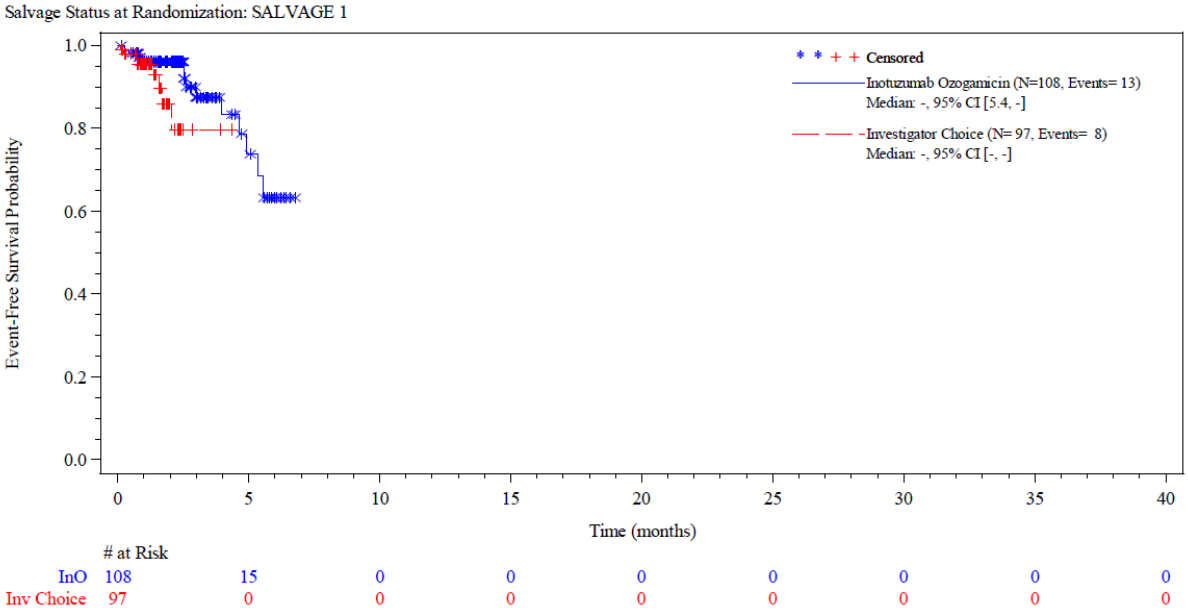


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

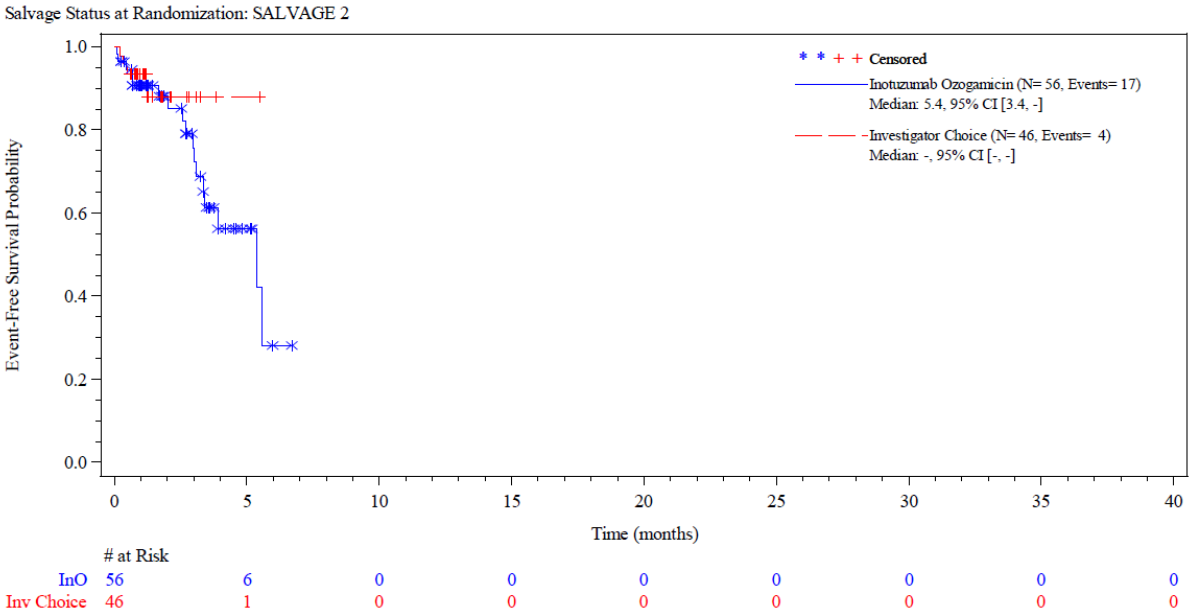


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

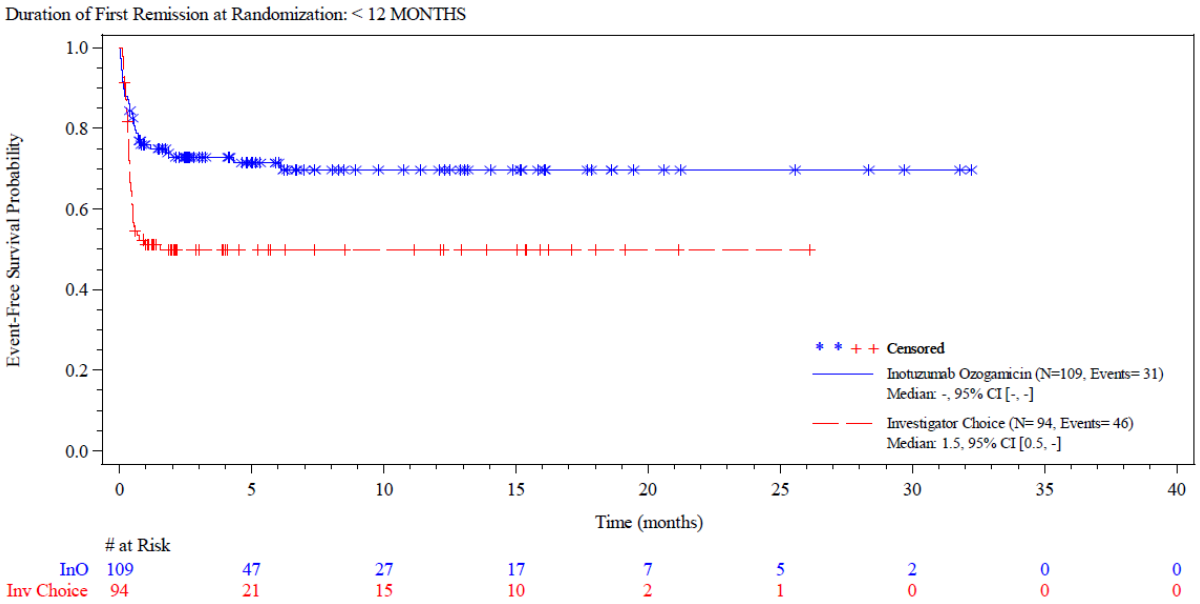


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

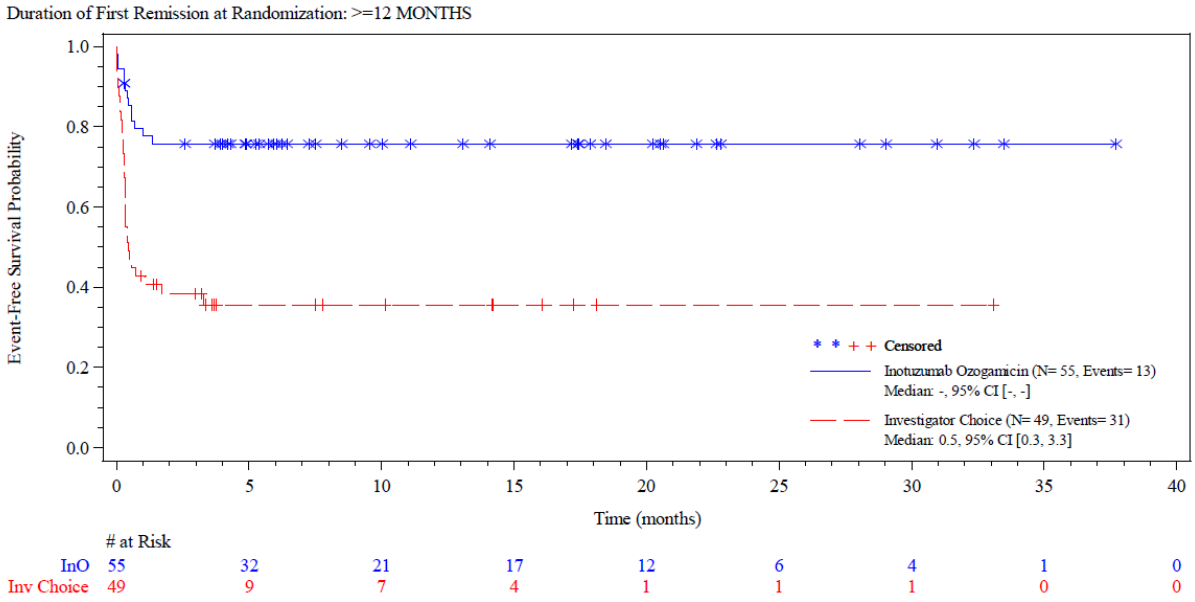


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

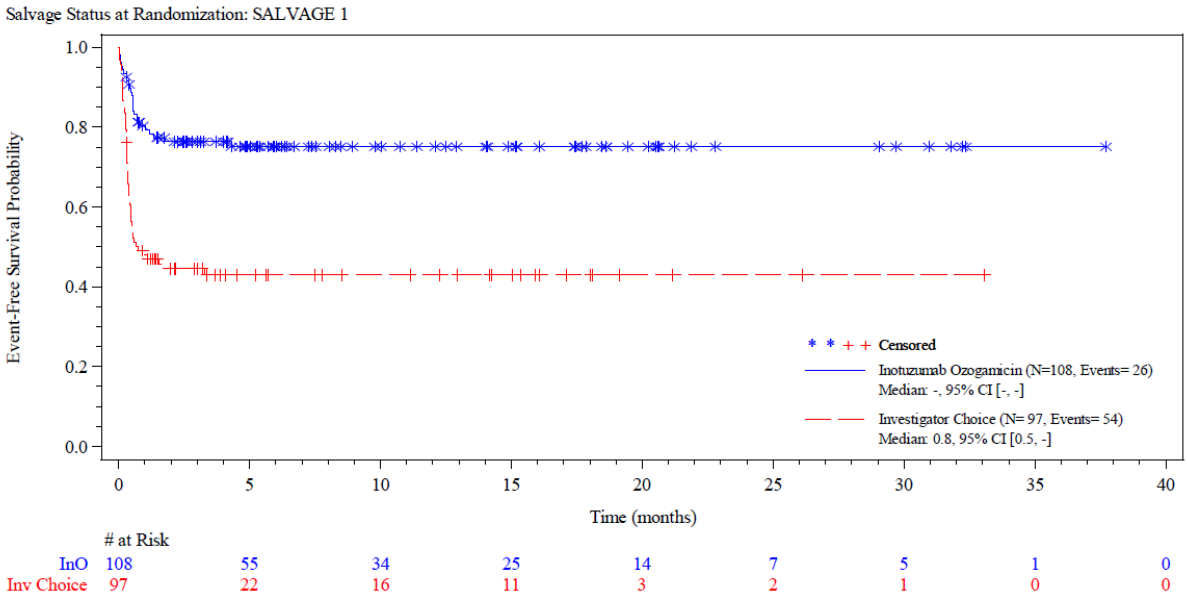


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

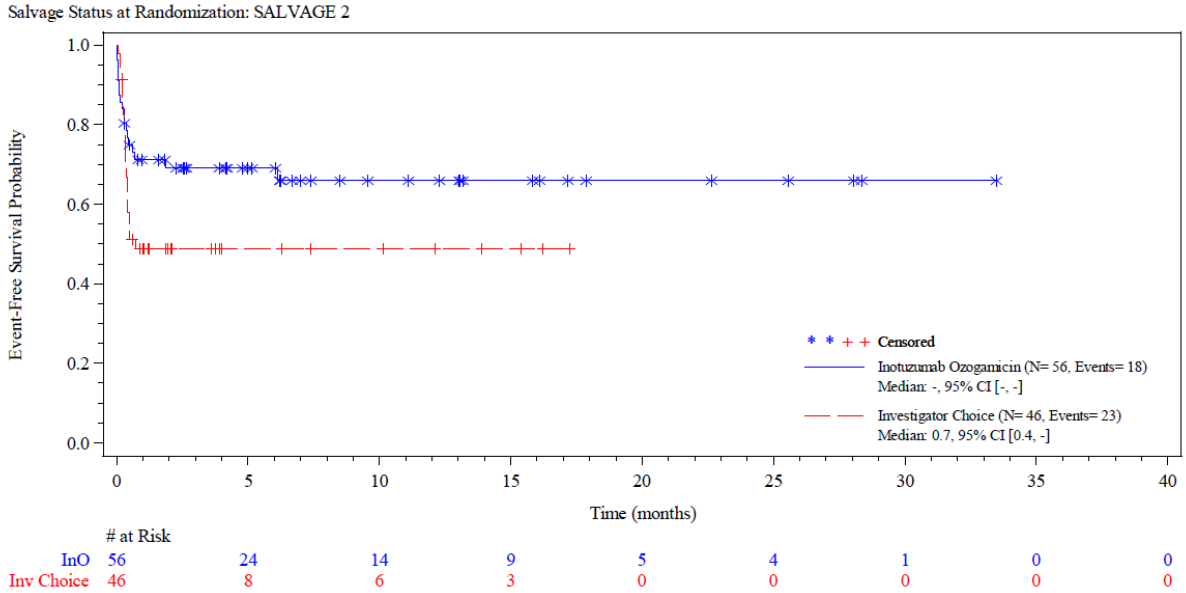


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

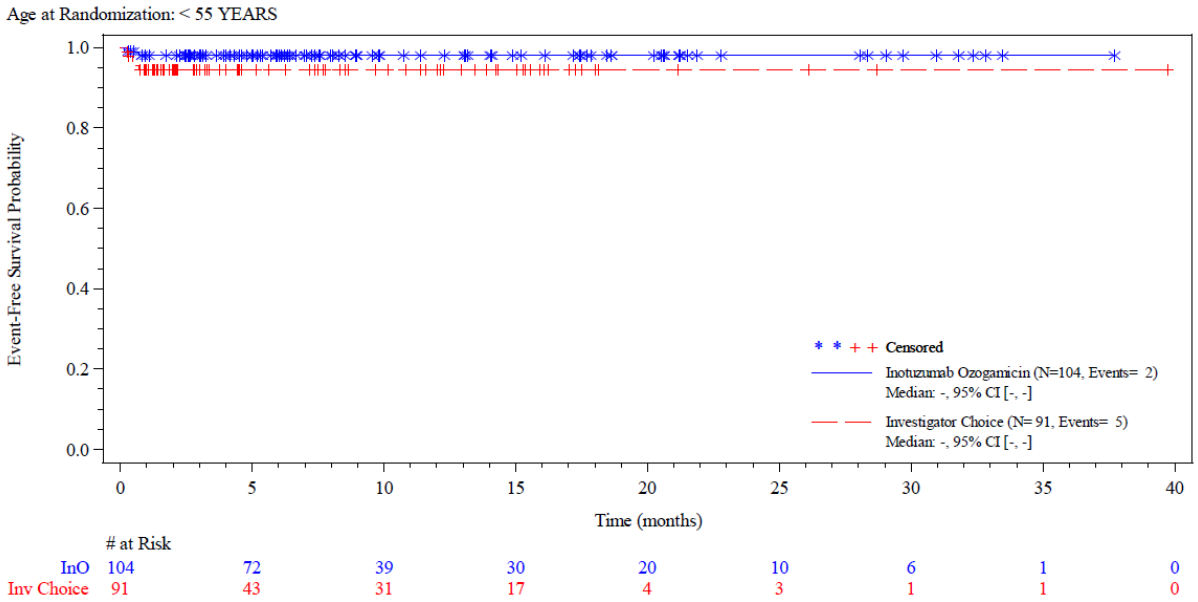


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

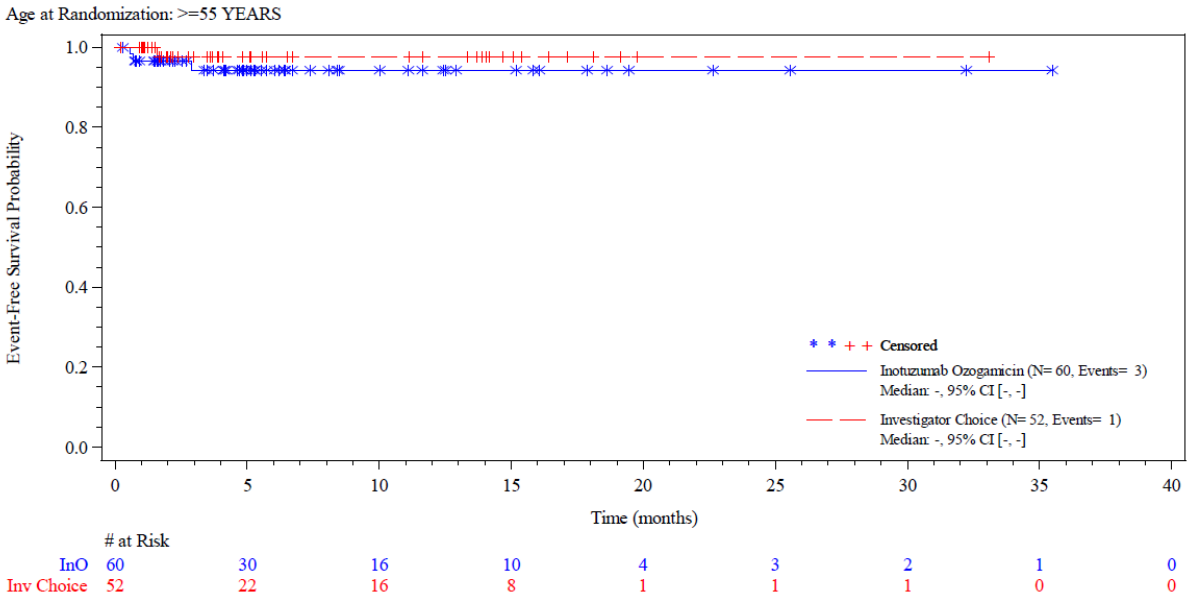


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

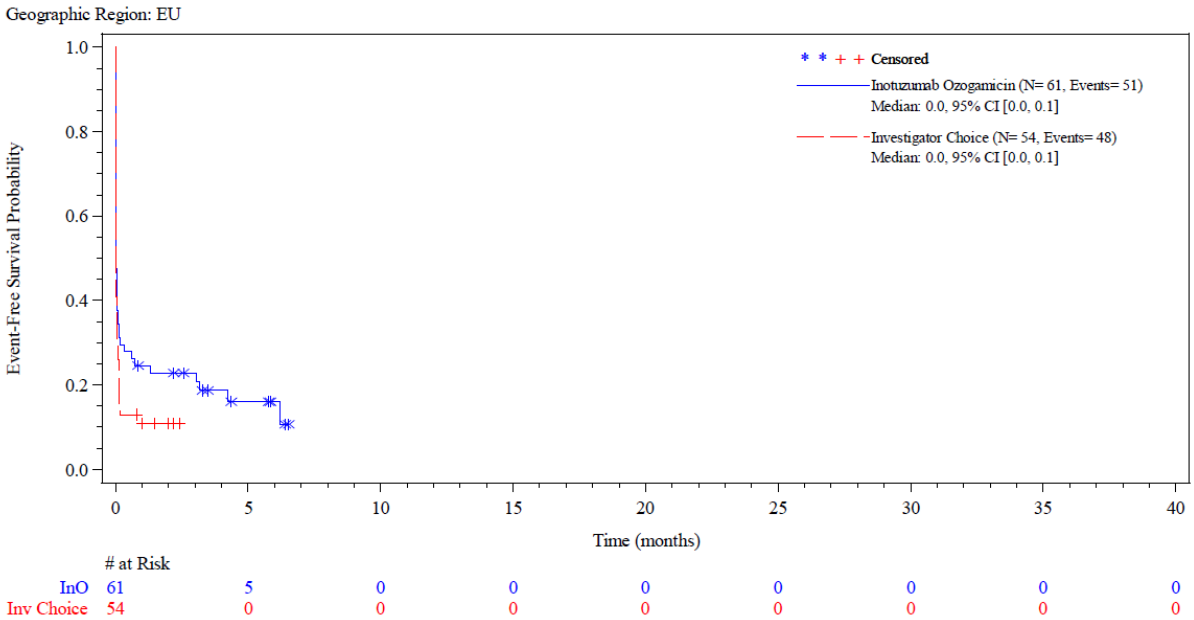


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

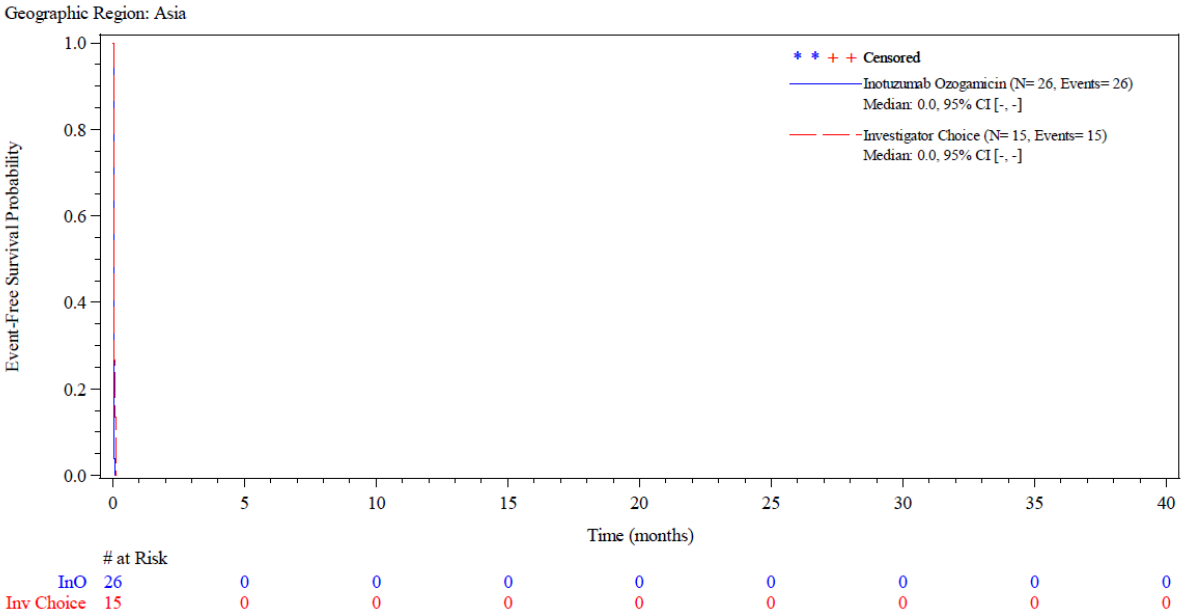


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

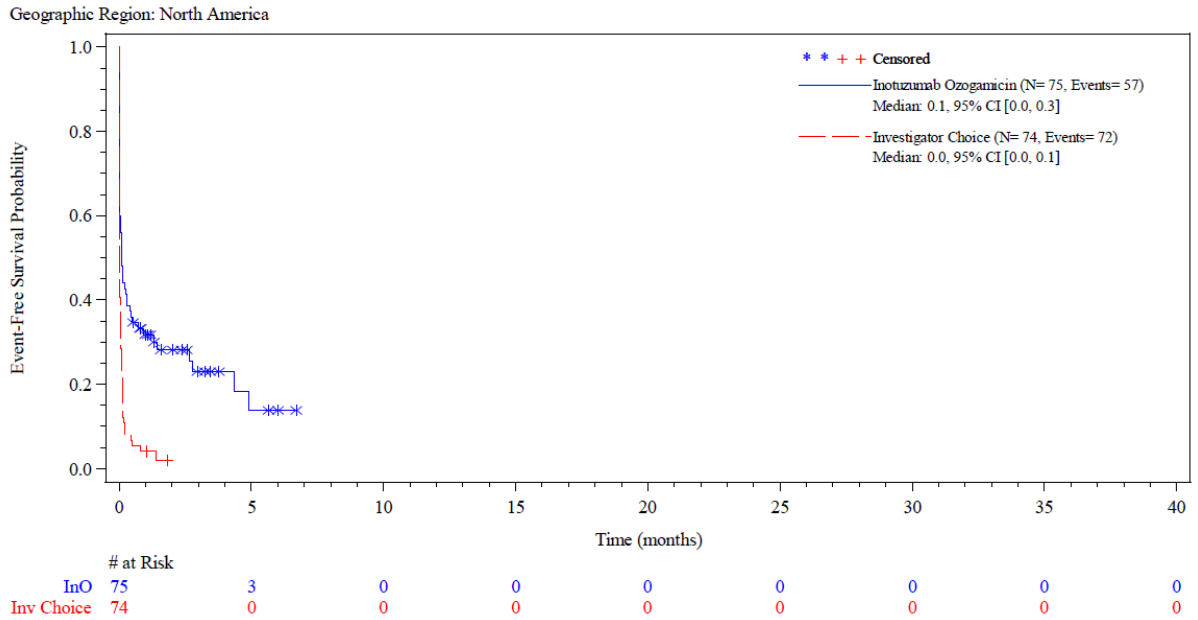


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

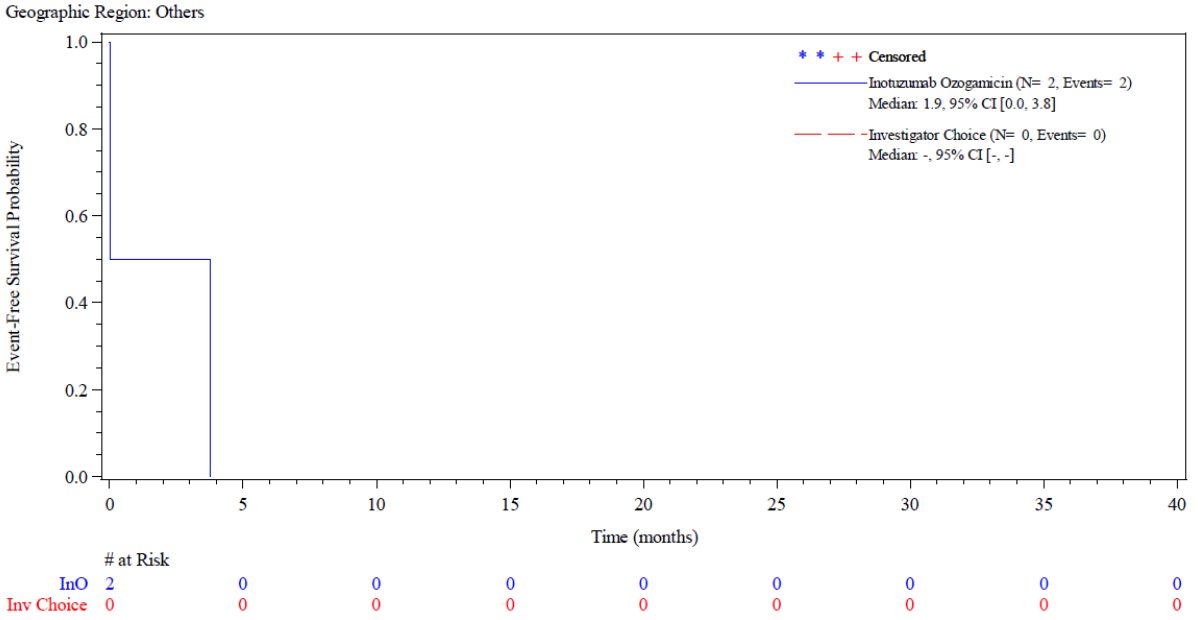


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

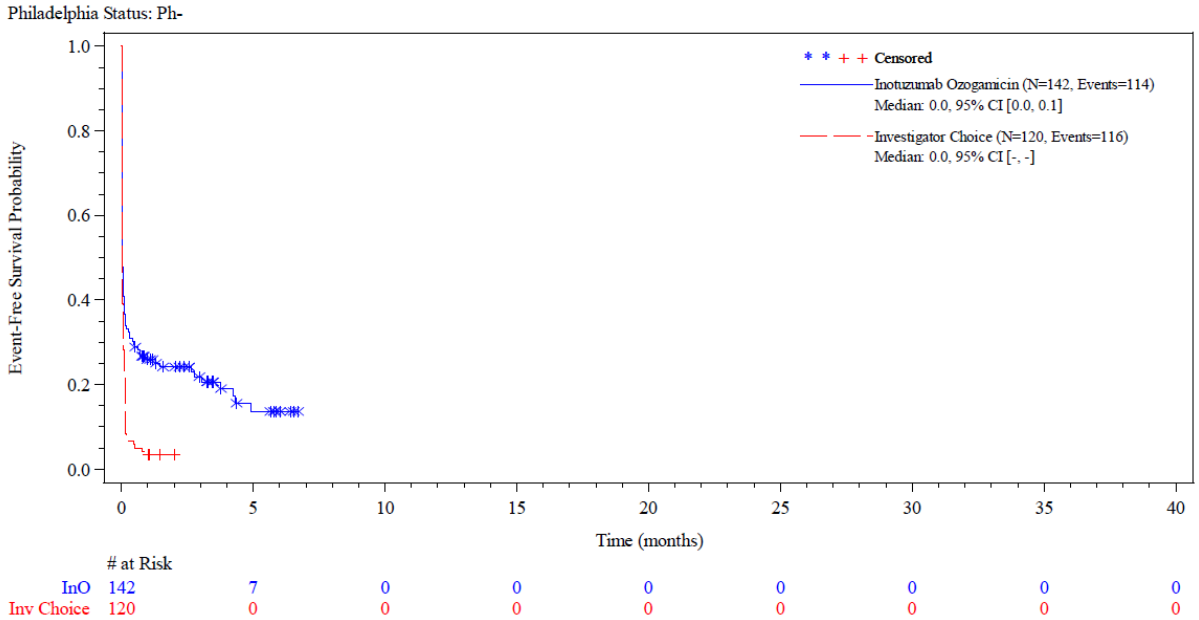


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

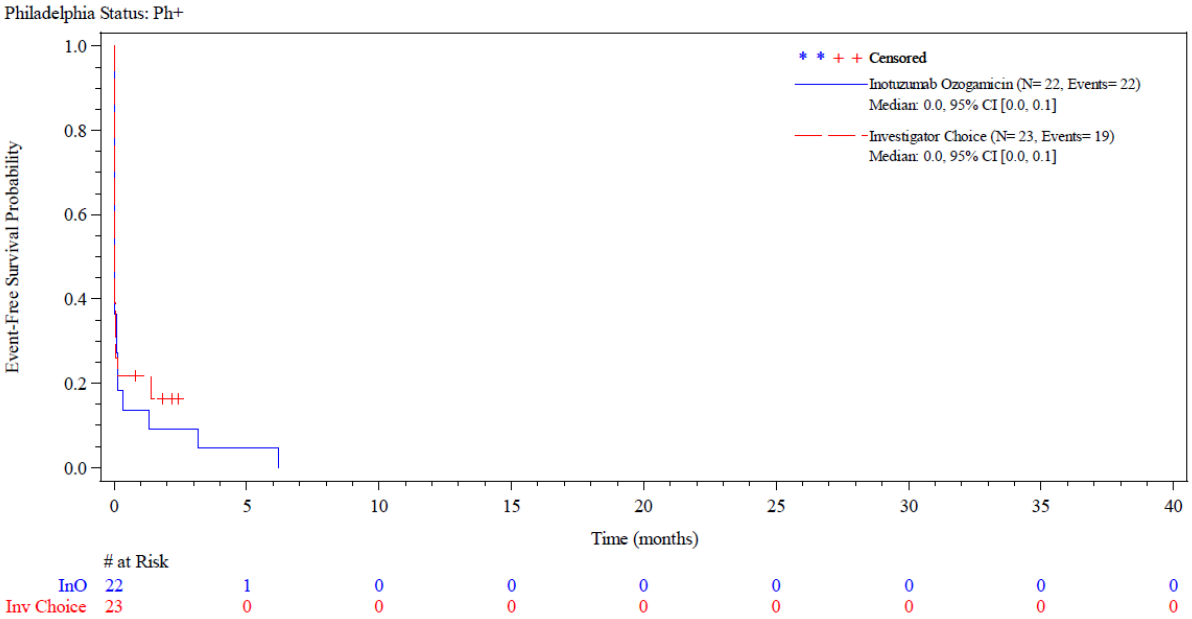


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

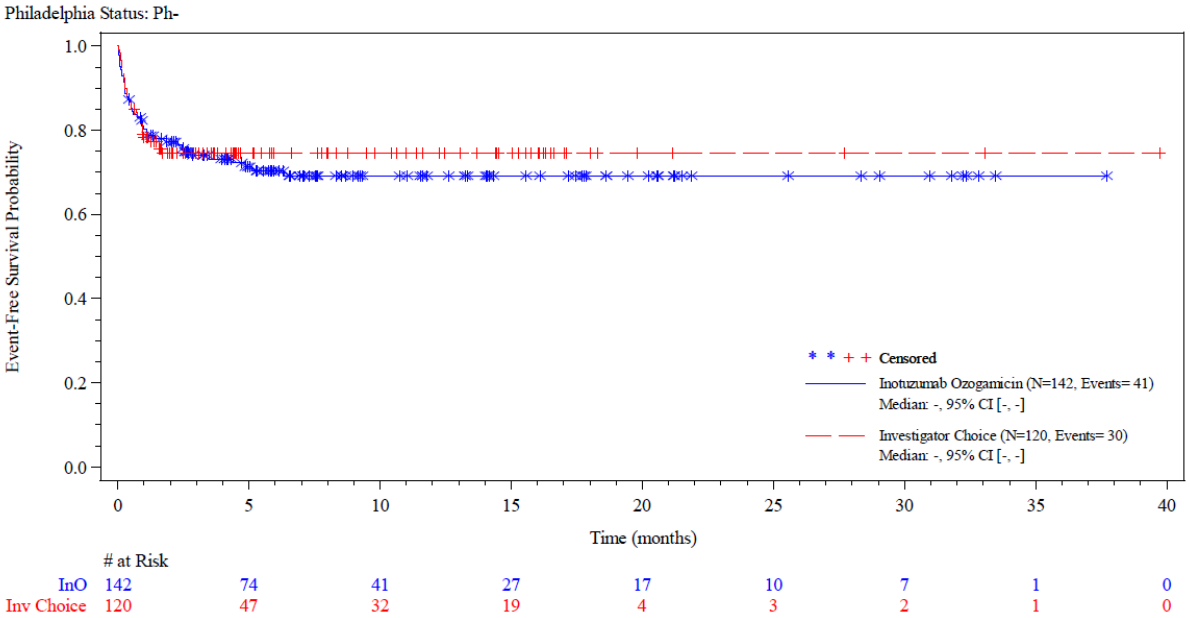


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

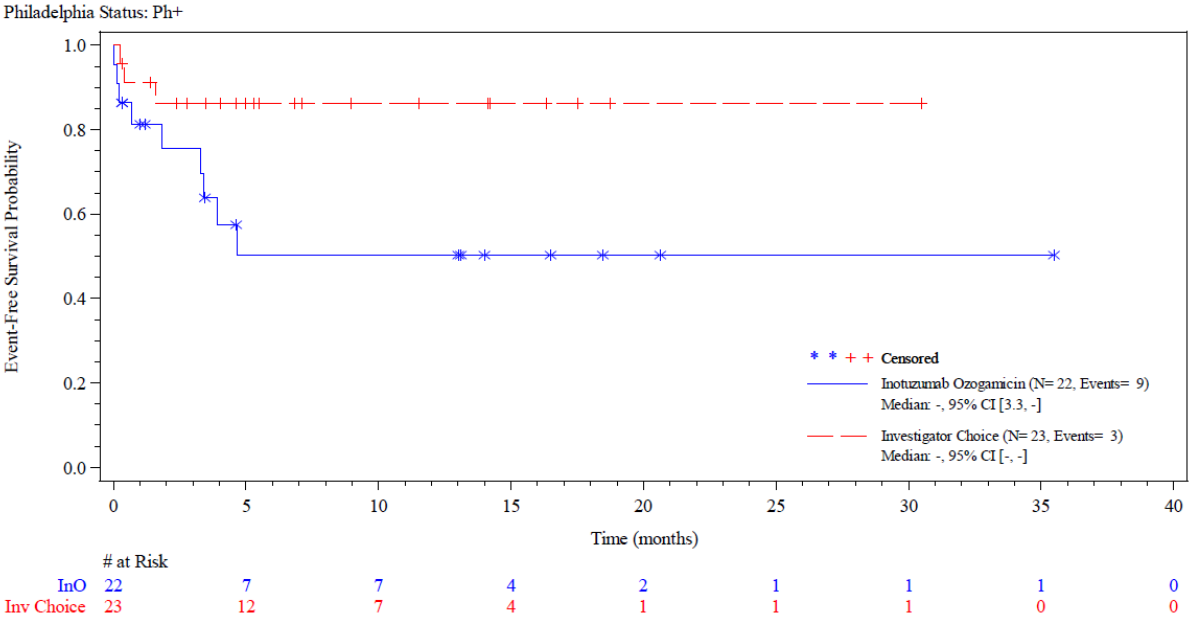


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

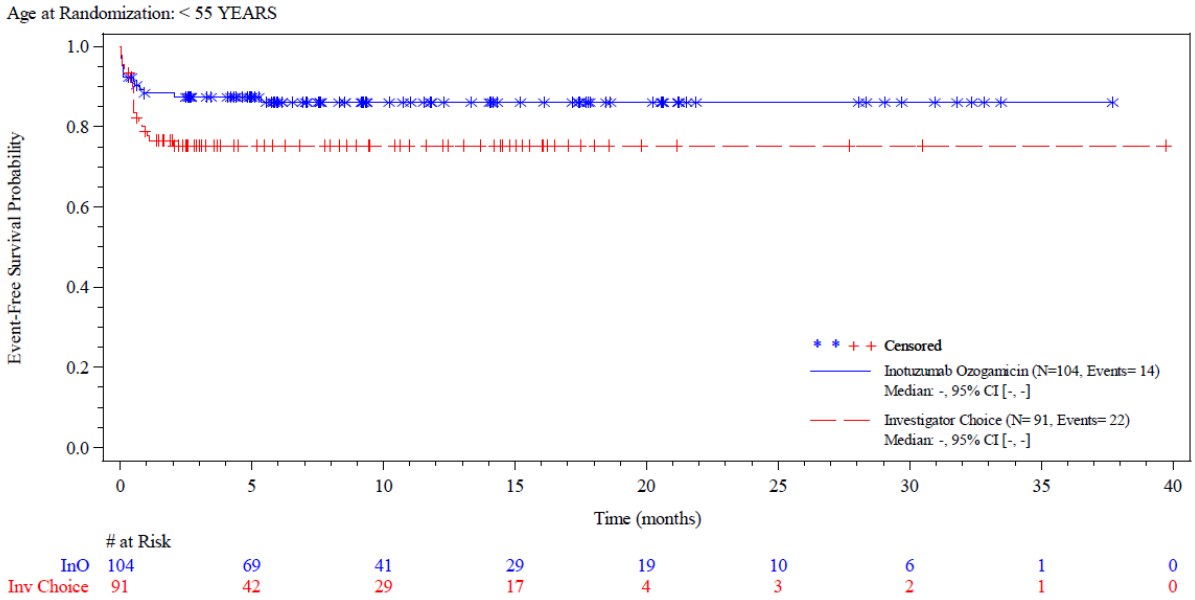


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

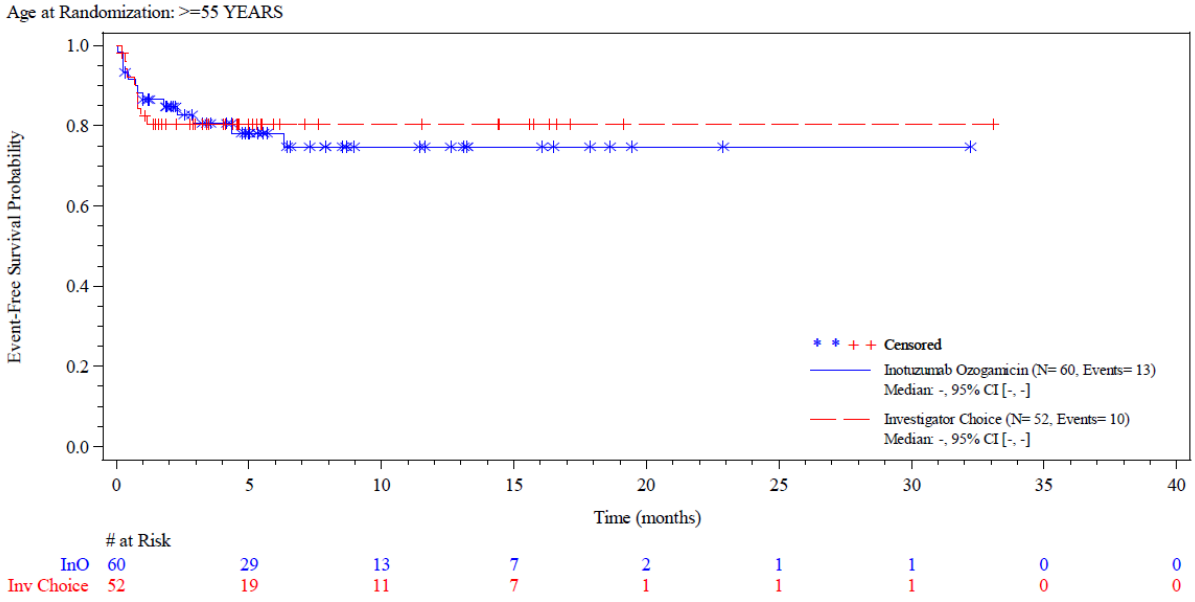


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

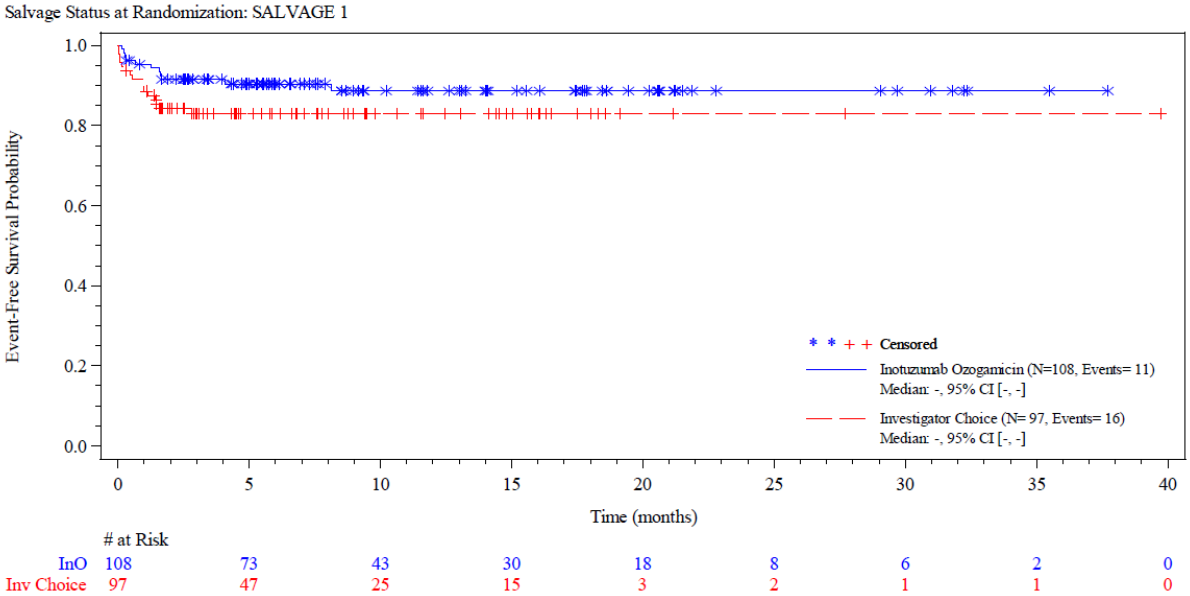


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

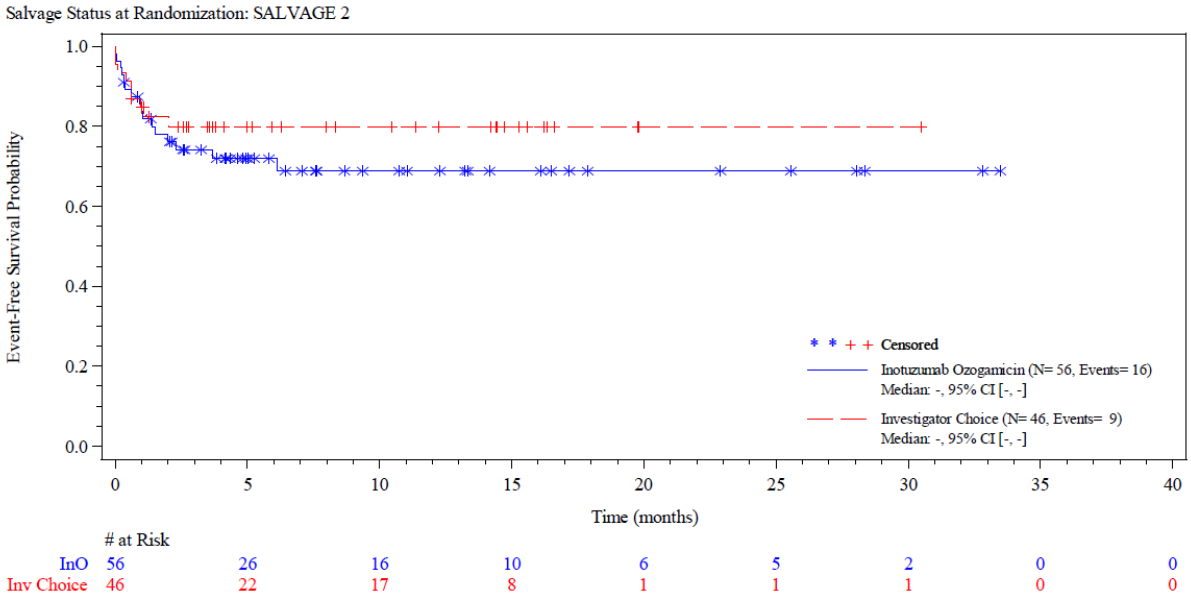


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

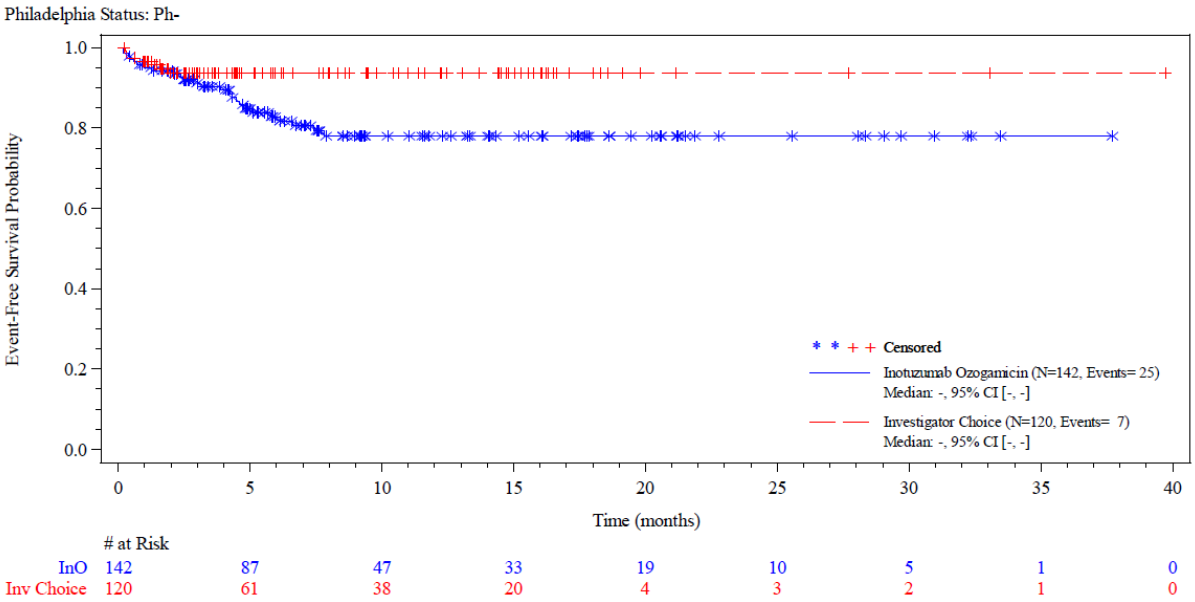


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph⁻* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

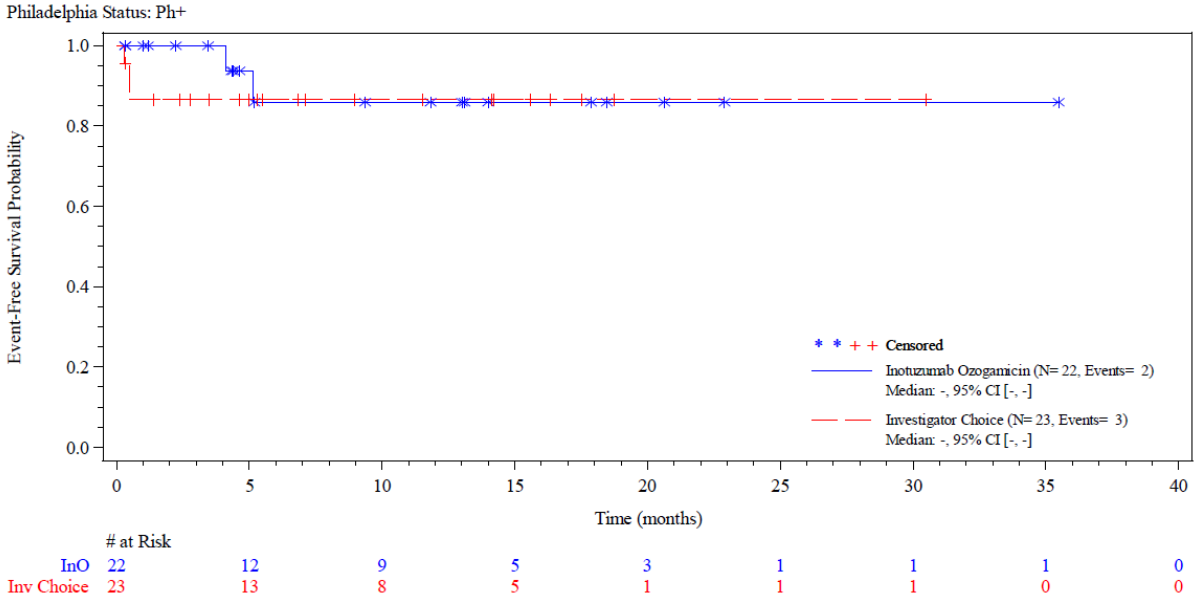


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph⁺* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

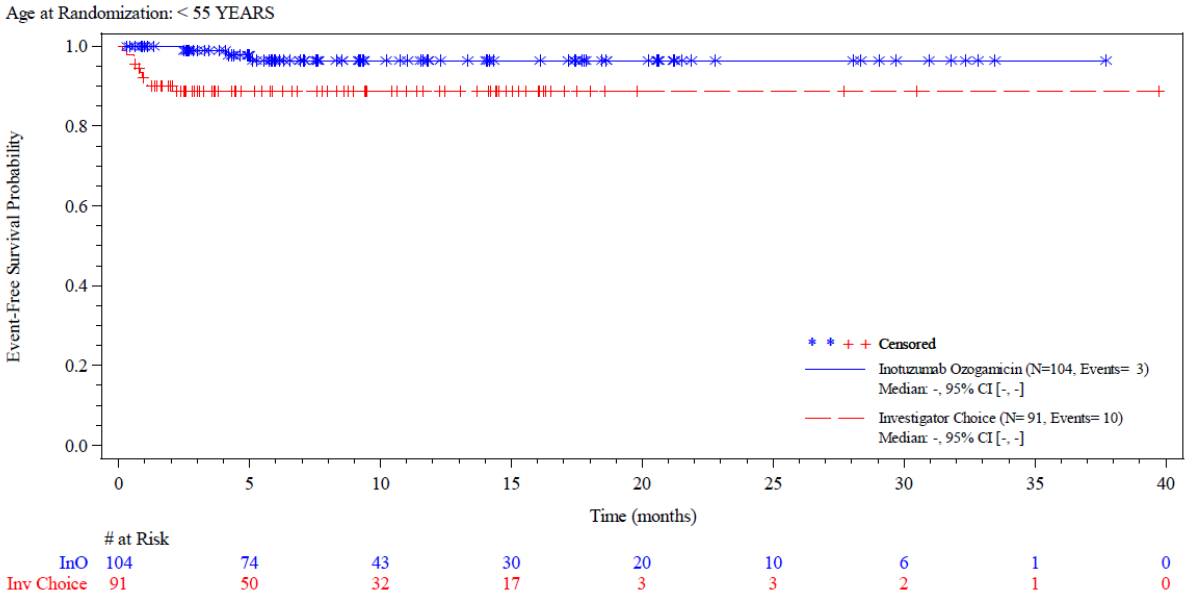


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

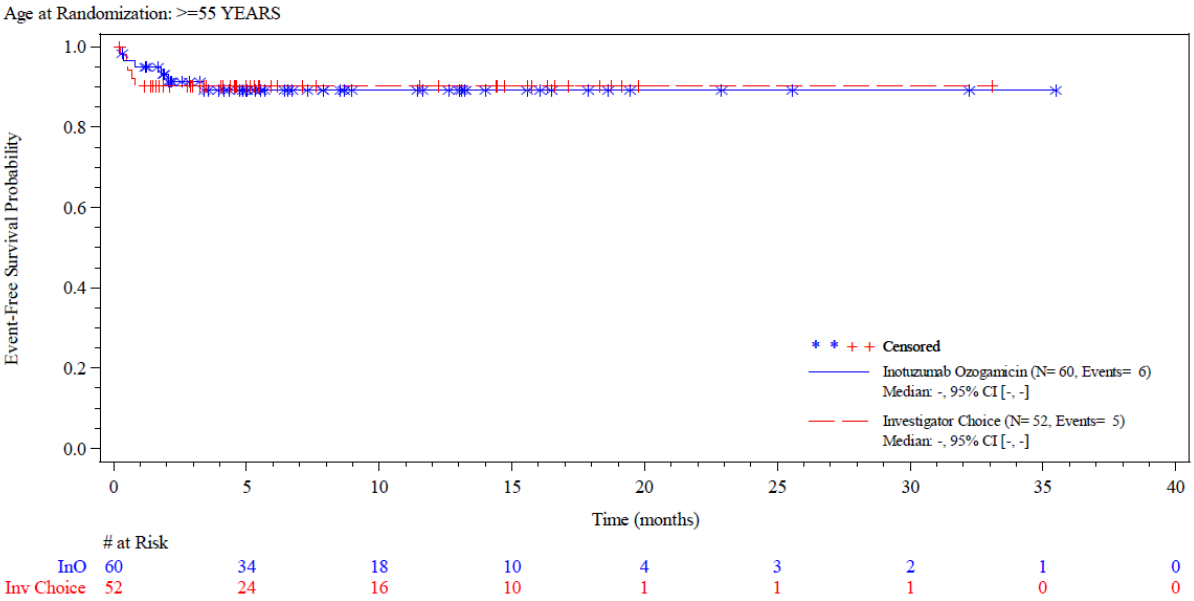


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

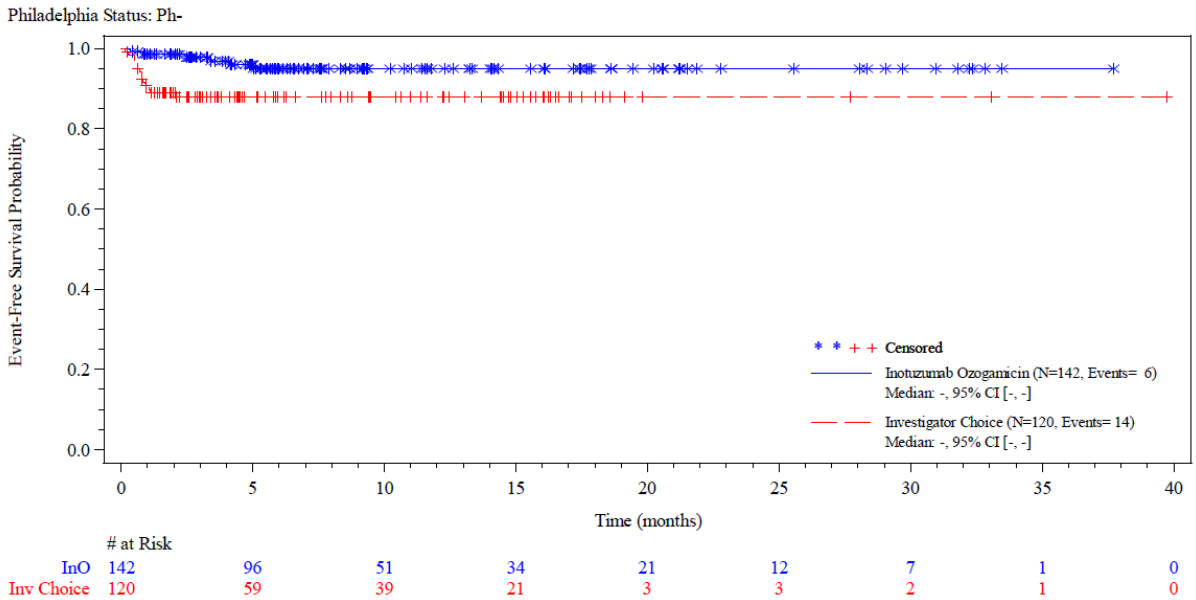


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

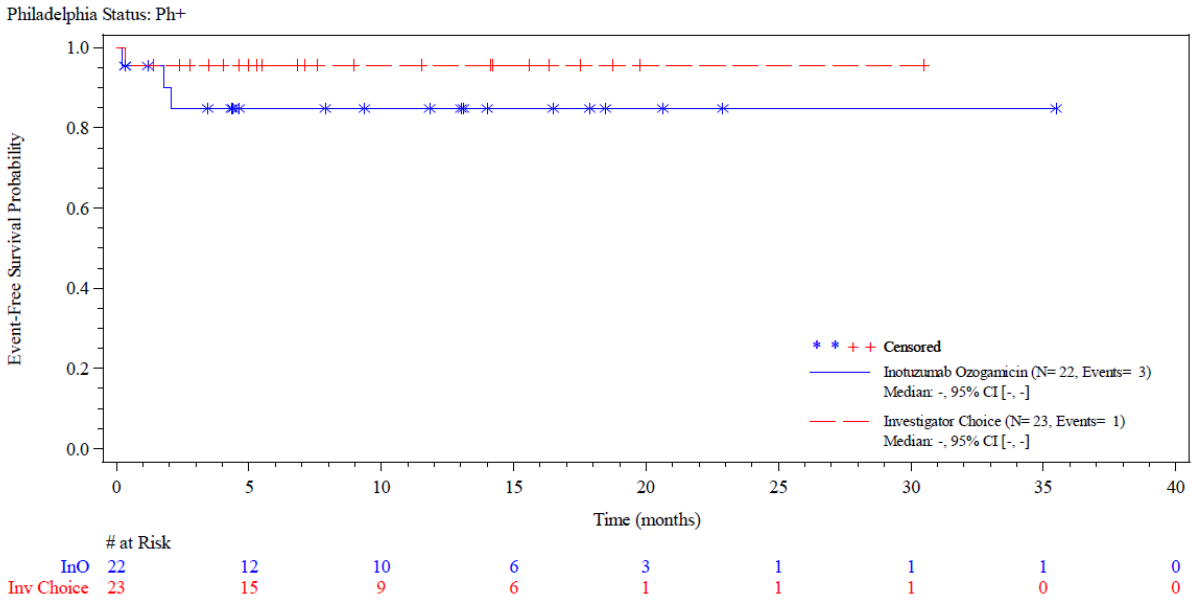


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^+$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (71)

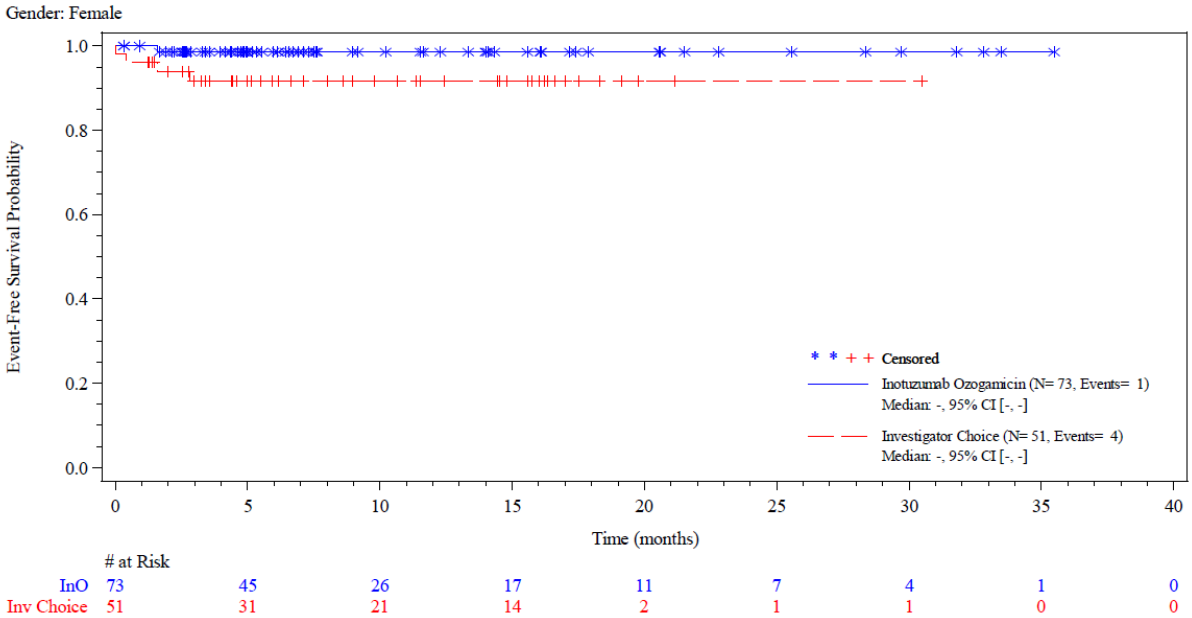


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (72)

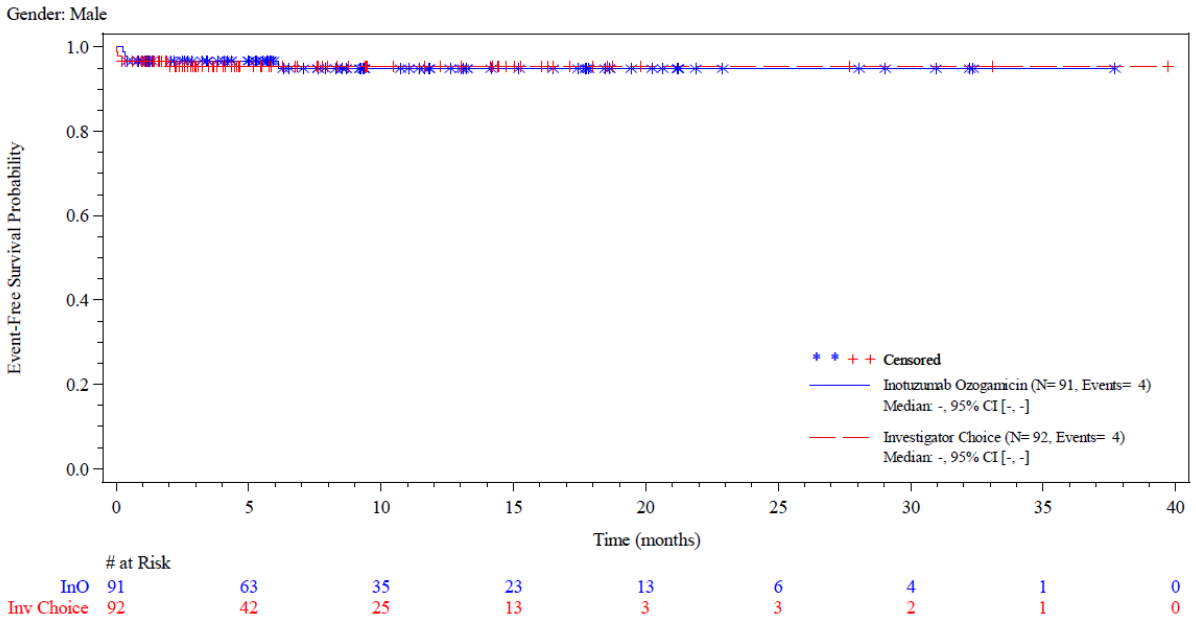


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (72)

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Hinweis (p-Wert < 0,2) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]** **RR [95 % KI]** **ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
SUE[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	40/60 (66,7)	3,0 [1,3; 4,6]	27/52 (51,9)	1,8 [0,9; n. e.]	1,268 [0,774; 2,077]; p = 0,3433 1,910 [0,880; 4,146] 1,294 [0,946; 1,769] 0,152 [-0,027; 0,332]; p = 0,1012
< 55 Jahre	45/104 (43,3)	n. e. [4,0; n. e.]	45/91 (49,5)	6,9 [1,0; n. e.]	0,724 [0,478; 1,096]; p = 0,1238 0,769 [0,436; 1,357] 0,869 [0,642; 1,177] -0,065 [-0,204; 0,075]; p = 0,3670
Geschlecht					
Weiblich	40/73 (54,8)	3,9 [2,4; n. e.]	22/51 (43,1)	n. e. [1,2; n. e.]	1,242 [0,730; 2,113]; p = 0,4224 1,726 [0,828; 3,597] 1,333 [0,891; 1,994] 0,138 [-0,044; 0,320]; p = 0,1437
Männlich	45/91 (49,5)	6,5 [3,3; n. e.]	50/92 (54,3)	1,4 [0,7; n. e.]	0,767 [0,508; 1,157]; p = 0,2007 0,826 [0,460; 1,481] 0,911 [0,686; 1,210] -0,048 [-0,196; 0,099]; p = 0,5178

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE CTCAE Grad ≥ 3[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	59/60 (98,3)	0,2 [0,1; 0,3]	50/52 (96,2)	0,2 [0,1; 0,2]	0,910 [0,618; 1,340]; p = 0,6109 2,544 [0,209; 31,035] 1,024 [0,962; 1,090] 0,023 [-0,038; 0,084]; p = 0,4547
< 55 Jahre	90/104 (86,5)	0,2 [0,1; 0,3]	88/91 (96,7)	0,2 [0,1; 0,2]	0,656 [0,484; 0,888]; p = 0,0032 0,216 [0,059; 0,783] 0,894 [0,822; 0,973] -0,103 [-0,178; -0,027]; p = 0,0119
UE, die zum Therapieabbruch führen[e]					
Alter					
≥ 55 Jahre	10/60 (16,7)	n. e. [5,6; n. e.]	5/52 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,459 [0,130; 1,621]; p = 0,2174 1,912 [0,610; 5,991] 1,751 [0,647; 4,742] 0,072 [-0,051; 0,196]; p = 0,2619
< 55 Jahre	21/104 (20,2)	4,9 [3,9; n. e.]	6/91 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,517 [0,579; 3,979]; p = 0,3932 3,358 [1,313; 8,589] 3,077 [1,253; 7,557] 0,134 [0,040; 0,228]; p = 0,0072
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	14/108 (13,0)	n. e. [4,9; n. e.]	8/97 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,509 [0,186; 1,389]; p = 0,1806 1,651 [0,667; 4,083] 1,590 [0,683; 3,703] 0,048 [-0,037; 0,133]; p = 0,2709

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Salvage 2	17/56 (30,4)	5,4 [3,4; n. e.]	3/46 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,398 [0,667; 8,622]; p = 0,1681 6,062 [1,656; 22,188] 4,655 [1,459; 14,849] 0,240 [0,099; 0,382]; p = 0,0028
UE von besonderem Interesse - *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	13/55 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/49 (63,3)	0,5 [0,3; 3,3]	0,288 [0,150; 0,553]; p < 0,0001 0,177 [0,074; 0,424] 0,373 [0,222; 0,626] -0,399 [-0,574; -0,224]; p < 0,0001
< 12 Monate	31/109 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/94 (48,9)	1,5 [0,5; n. e.]	0,479[0,303; 0,757]; p = 0,0012 0,422 [0,237; 0,751] 0,581 [0,402; 0,839] -0,204 [-0,338; -0,071]; p = 0,0029
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	26/108 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	54/97 (55,7)	0,8 [0,5; n. e.]	0,331 [0,204; 0,522]; p < 0,0001 0,248 [0,136; 0,454] 0,432 [0,296; 0,631] -0,316 [-0,443; -0,189]; p < 0,0001
Salvage 2	18/56 (32,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/46 (50,0)	0,7 [0,4; n. e.]	0,573 [0,307; 1,067]; p = 0,0715 0,497 [0,228; 1,085] 0,645 [0,394; 1,054] -0,178 [-0,373; 0,018]; p = 0,0722

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse - *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5*					
Alter					
≥ 55 Jahre	3/60 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/52 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,458 [0,255; 23,694]; p = 0,4213 2,713 [0,270; 27,264] 2,581 [0,286; 23,258] 0,031 [-0,036; 0,097]; p = 0,3827 0,342 [0,066; 1,763]; p = 0,1786
< 55 Jahre	2/104 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/91 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,311 [0,055; 1,741] 0,334 [0,065; 1,713] -0,037 [-0,089; 0,016]; p = 0,1683
UE von besonderem Interesse - *Hospitalisierungen*					
Region					
Europa	51/61 (83,6)	0,0 [0,0; 0,1]	48/54 (88,9)	0,0 [0,0; 0,1]	0,801 [0,527; 1,217]; p = 0,1710 0,593 [0,203; 1,738] 0,927 [0,792; 1,085] -0,065 [-0,195; 0,066]; p = 0,3315 1,478 [0,663; 3,293]; p = 0,0146
Asien	26/26 (100,0)	0,0 [n. e.; n. e.]	15/15 (100,0)	0,0 [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e]; p = n. e. 0,491 [0,337; 0,716]; p < 0,0001
Nordamerika	57/75 (76,0)	0,1 [0,0; 0,3]	72/74 (97,3)	0,0 [0,0; 0,1]	0,079 [0,016; 0,395] 0,774 [0,676; 0,887] -0,221 [-0,326; -0,116]; p = 0,0001 n. e. [n. e; n. e]; p = n. e.
Andere	2/2 (100,0)	1,9 [0,0; 3,8]	0/0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e; n. e]

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
					n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e]; p = n. e.
Ph-Status					
Ph$^-$	114/142 (80,3)	0,0 [0,0; 0,1]	117/121 (96,7)	0,0 [n. e.; n. e.]	0,643 [0,491; 0,843]; p < 0,0001 0,139 [0,047; 0,409] 0,830 [0,760; 0,906] -0,164 [-0,237; -0,092]; p < 0,0001
Ph$^+$	22/22 (100,0)	0,0 [0,0; 0,1]	18/22 (81,8)	0,0 [0,0; 0,1]	0,986 [0,492; 1,978]; p = 0,9532 n. e. [n. e; n. e] 1,214 [1,000; 1,475] 0,176 [0,015; 0,338]; p = 0,0540
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Ph-Status					
Ph$^-$	41/142 (28,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/121 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,072 [0,667; 1,723]; p = 0,7709 1,225 [0,706; 2,126] 1,160 [0,776; 1,735] 0,040 [-0,067; 0,147]; p = 0,4698
Ph$^+$	9/22 (40,9)	n. e. [3,3; n. e.]	3/22 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,546 [0,633, 10,245]; p = 0,1750 4,907 [0,893; 26,972] 2,722 [0,937; 7,907] 0,255 [0,014; 0,496]; p = 0,0416

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Alter					
≥ 55 Jahre	13/60 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/52 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,110 [0,484; 2,544]; p = 0,8053 1,154 [0,469; 2,842] 1,127 [0,534; 2,378] 0,025 [-0,129; 0,178]; p = 0,7526 0,524 [0,268; 1,026]; p = 0,0542
< 55 Jahre	14/104 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/91 (24,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,472 [0,222; 1,003] 0,550 [0,300; 1,007] -0,109 [-0,217; -0,001]; p = 0,0494
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3*					
***Salvage*-Therapie**					
Salvage 1	11/108 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/97 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,567 [0,263; 1,224]; p = 0,1434 0,572 [0,252; 1,298] 0,614 [0,299; 1,260] -0,064 [-0,158; 0,030]; p = 0,1790 1,443 [0,637; 3,273]; p = 0,3755
Salvage 2	16/56 (28,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/46 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,785 [0,674; 4,732] 1,504 [0,751; 3,013] 0,097 [-0,061; 0,256]; p = 0,2478

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Region					
Europa	16/61 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/54 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,222 [1,184; 15,057]; p = 0,0171 6,885 [1,737; 27,293] 4,501 [1,515; 13,368] 0,211 [0,085; 0,337]; p = 0,0023
Asien	4/26 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/15 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,683 [0,143; 19,788]; p = 0,6769 2,457 [0,334; 18,080] 2,457 [0,395; 15,300] 0,140 [-0,126; 0,405]; p = 0,3134
Nordamerika	8/75 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/74 (97,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,760 [0,270; 2,139]; p = 0,6019 0,941 [0,316; 2,804] 0,949 [0,362; 2,483] -0,005 [-0,102; 0,092]; p = 0,9154
Andere	2/2 (100,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e; n. e]; p = n. e. n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e] n. e. [n. e; n. e]; p = n. e.
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums CTCAE Grad ≥ 3*					
Alter					
≥ 55 Jahre	6/60 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/52 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,031 [0,314; 3,385]; p = 0,9601 1,084 [0,310; 3,785] 1,075 [0,349; 3,306] 0,007 [-0,103; 0,118]; p = 0,9003

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
< 55 Jahre	3/104 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/91 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,212 [0,058; 0,774]; p = 0,0097 0,223 [0,059; 0,845] 0,255 [0,074; 0,880] -0,083 [-0,155; -0,012]; p = 0,0183
Ph-Status					
Ph-	6/142 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/121 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,304 [0,116; 0,794]; p = 0,0101 0,326 [0,120; 0,881] 0,362 [0,145; 0,900] -0,075 [-0,140; -0,009]; p = 0,0224
Ph+	3/22 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/22 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,481 [0,462; 43,427]; p = 0,1569 3,818 [0,423; 34,453] 3,818 [0,373; 39,132] 0,113 [-0,066; 0,292; p = 0,1876
UE von besonderem Interesse[e] – *Preferred Term Pyrexie* der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums CTCAE Grad ≥ 3*					
Geschlecht					
Weiblich	1/73 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/51 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,137 [0,015; 1,249]; p = 0,0407 0,123 [0,012; 1,253] 0,123 [0,011; 1,381] -0,075 [-0,157; 0,007]; p = 0,0401
Männlich	4/91 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/92 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,049 [0,259; 4,258]; p = 0,9464 1,083 [0,258; 4,543] 1,077 [0,289; 4,012] 0,003 [-0,057; 0,063]; p = 0,9126

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	

Quelle: (69, 70)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

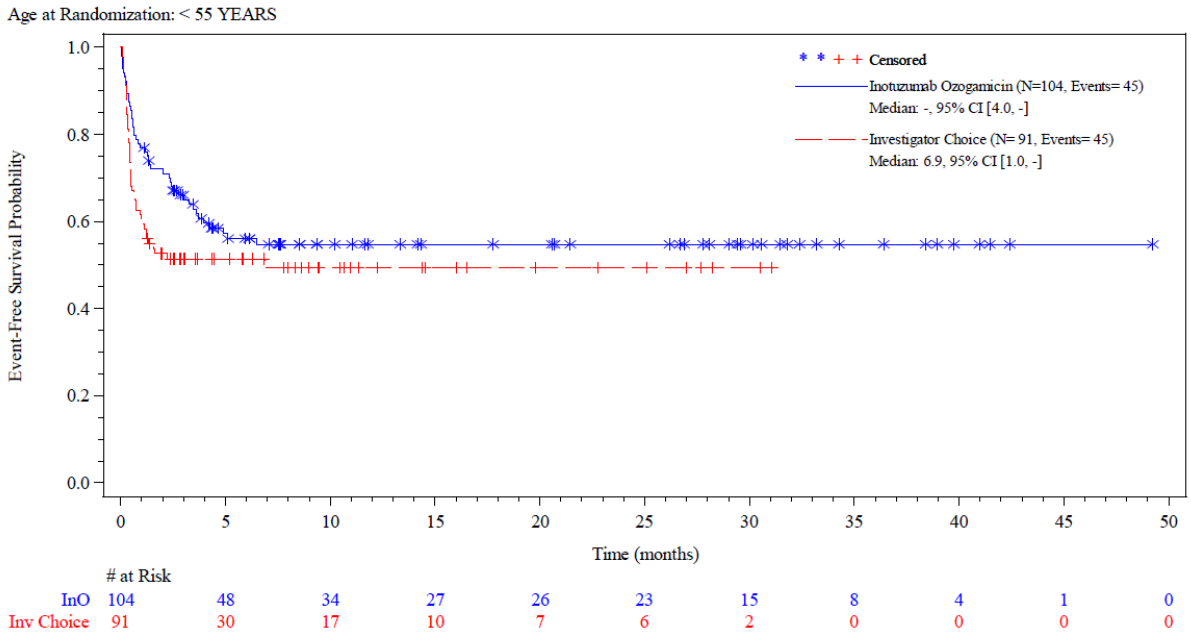


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

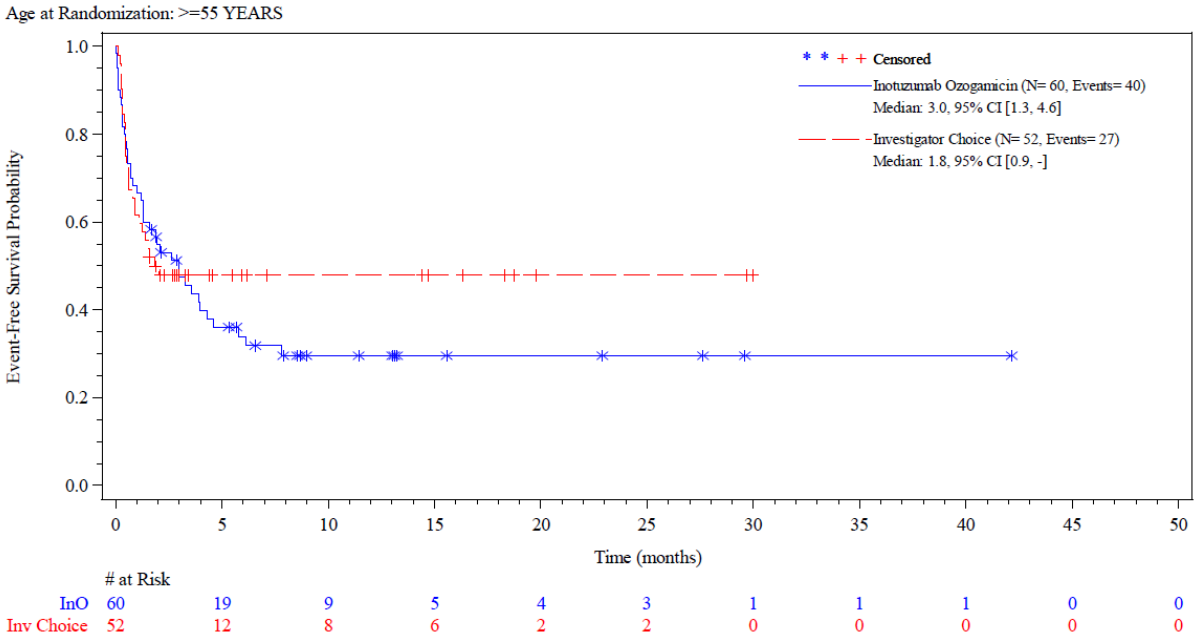


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurve SUE, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

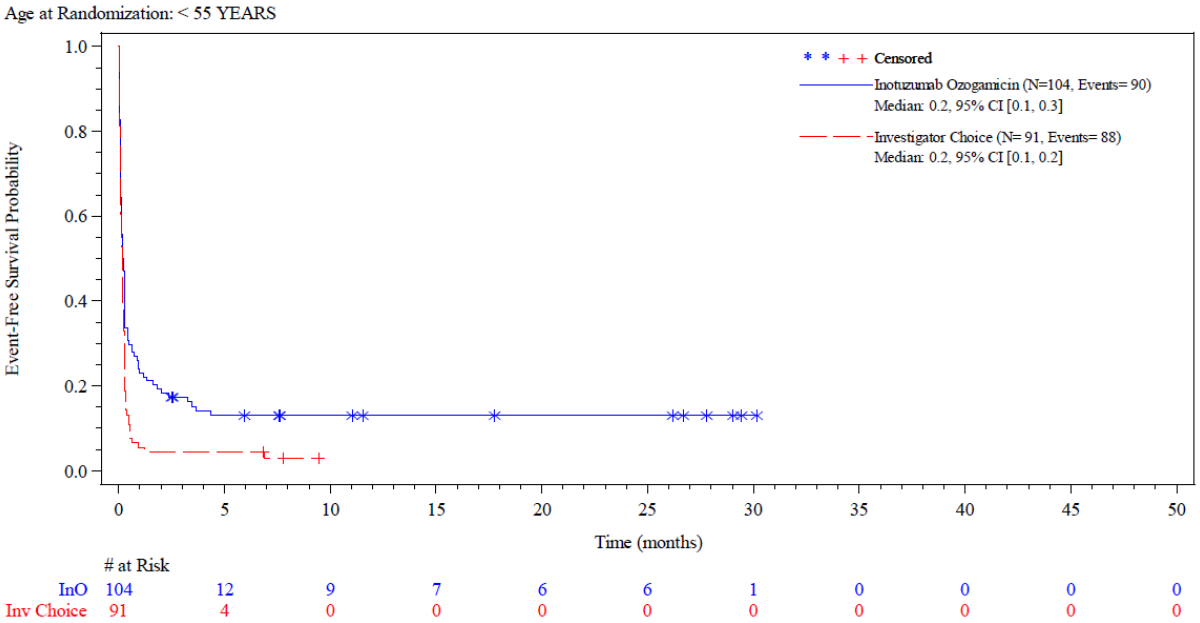


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

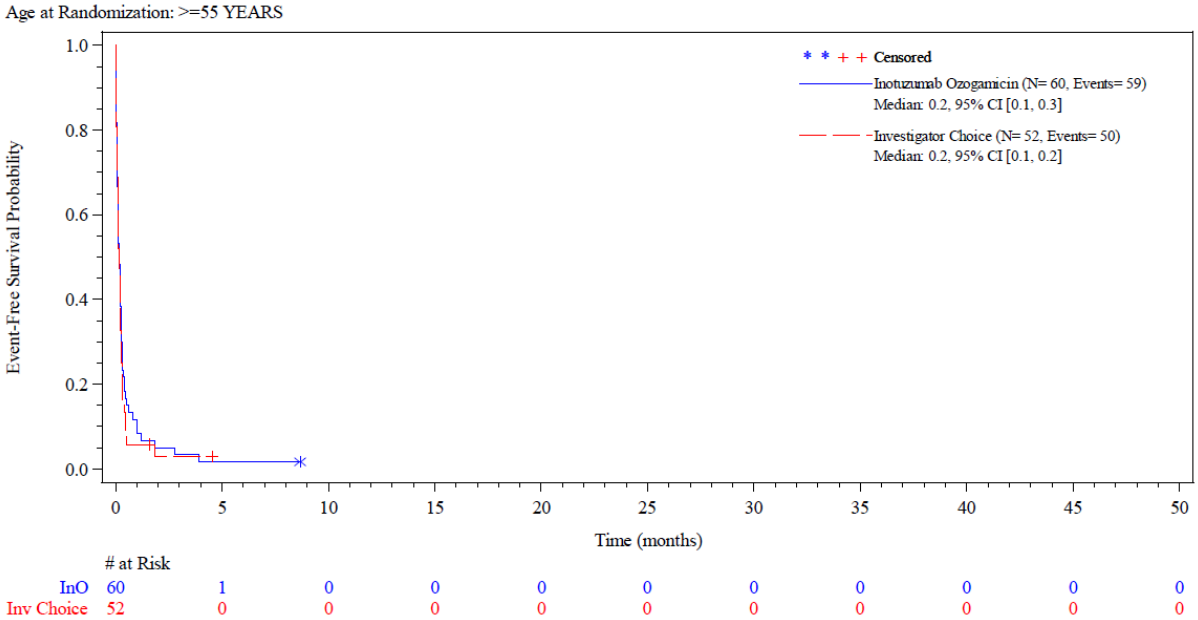


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurve UE CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

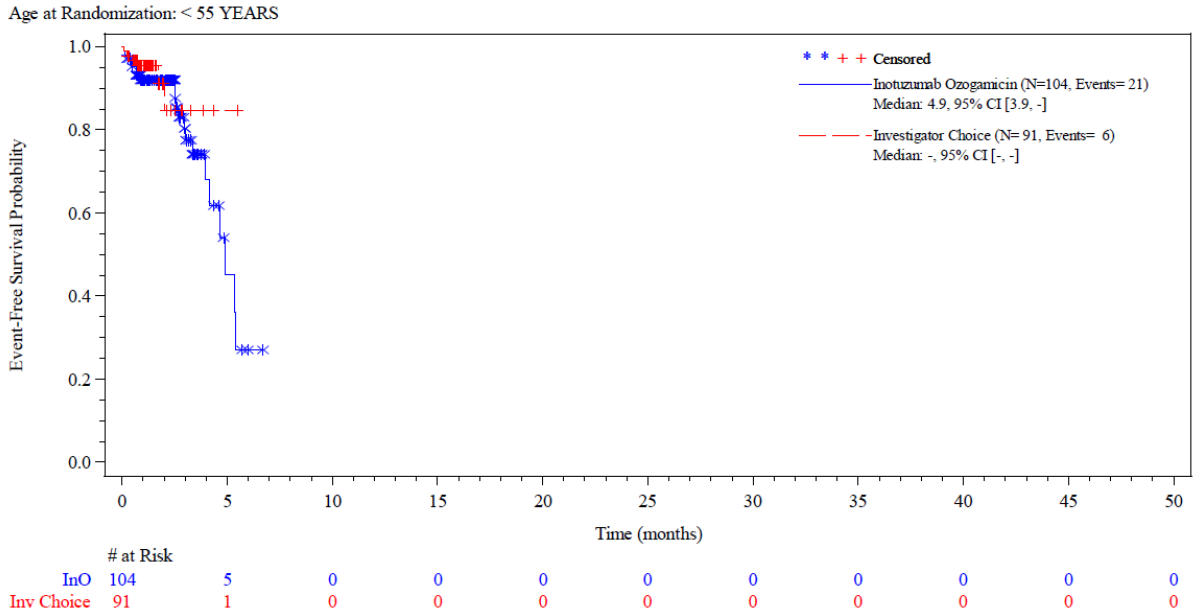


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

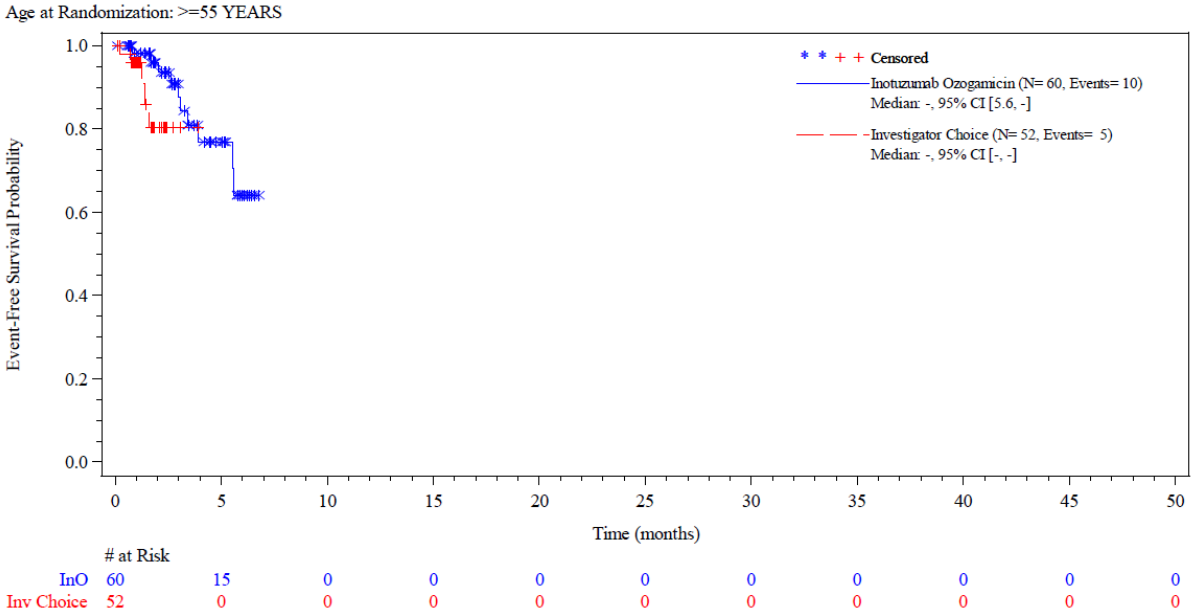


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

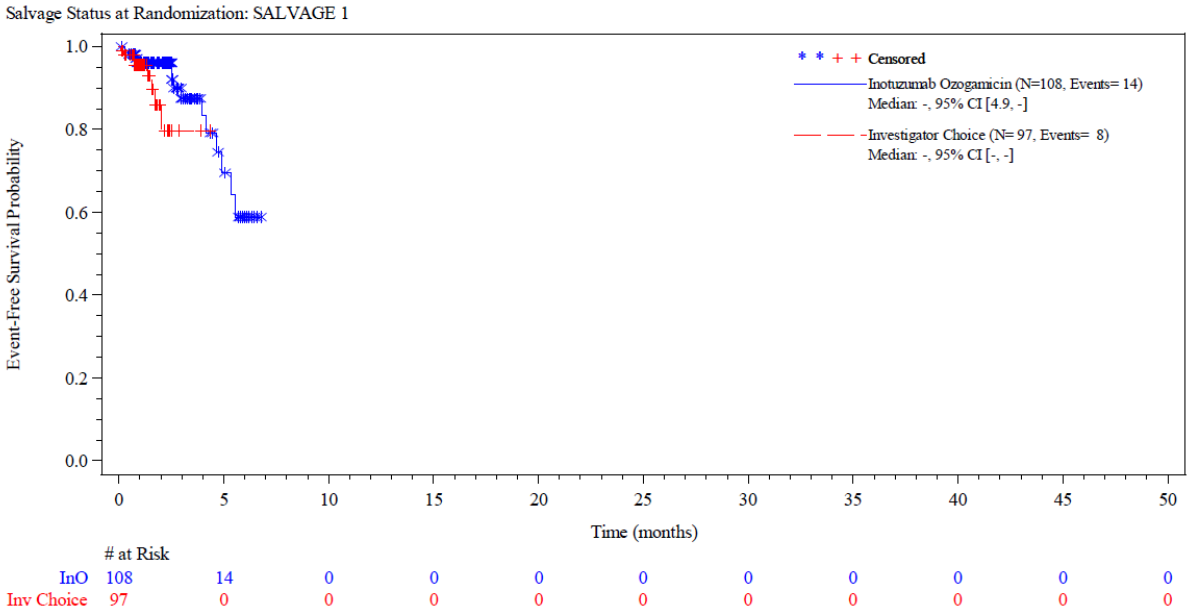


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

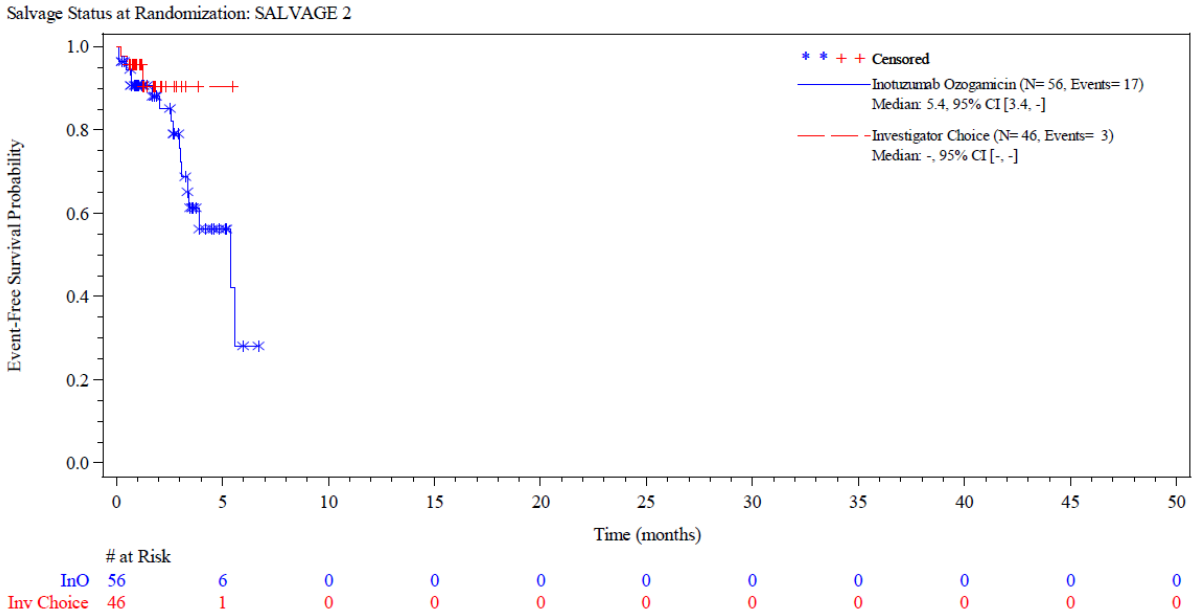


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

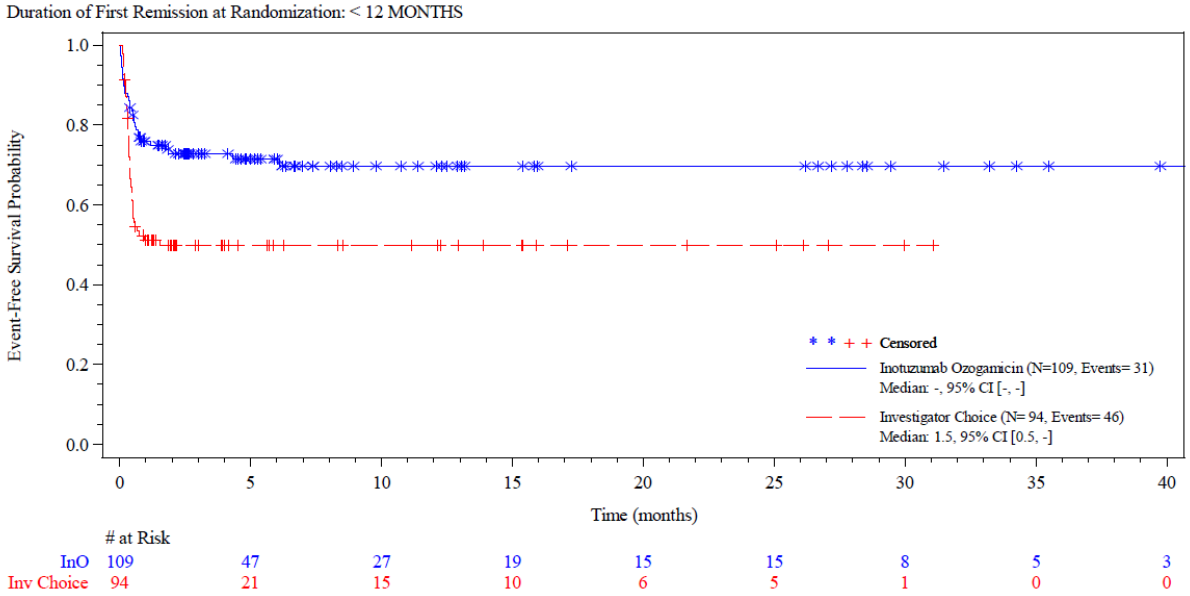


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

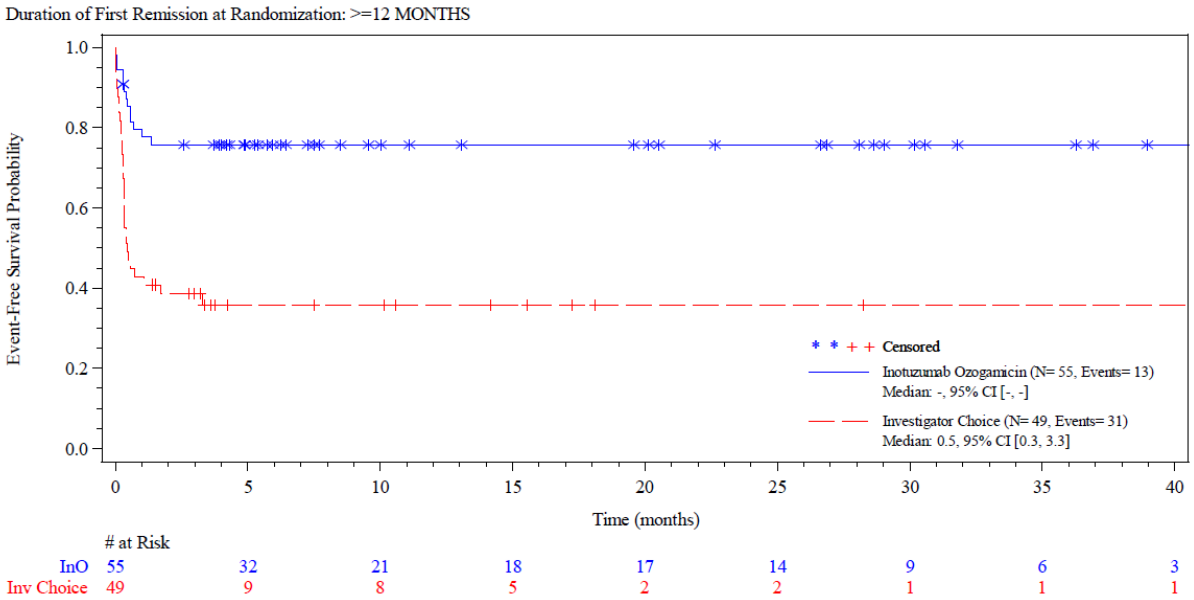


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

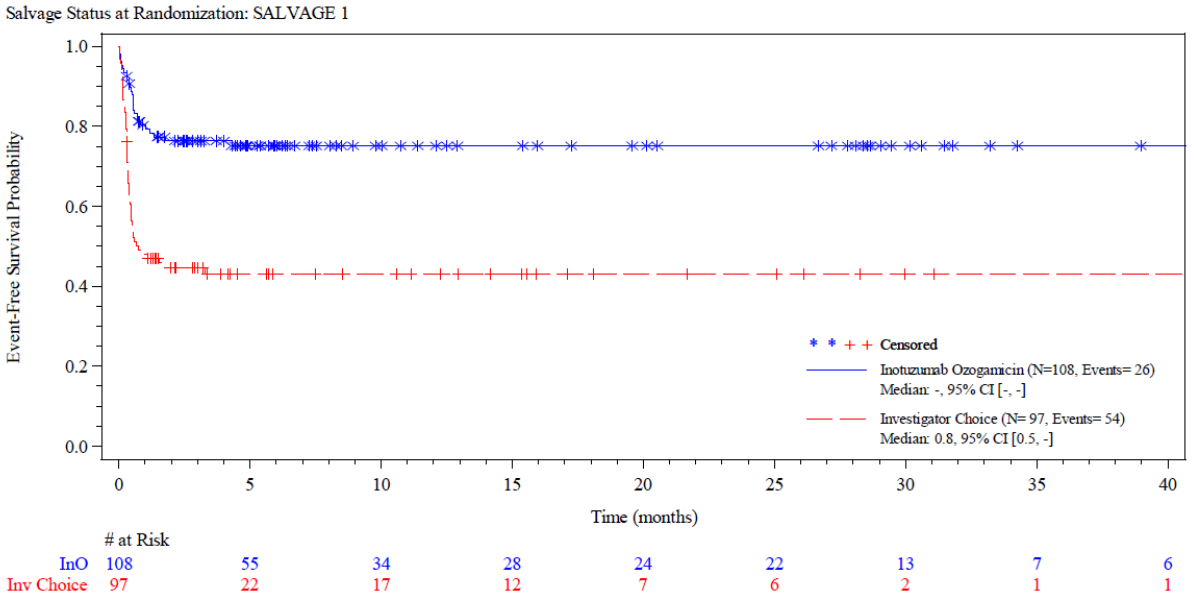


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

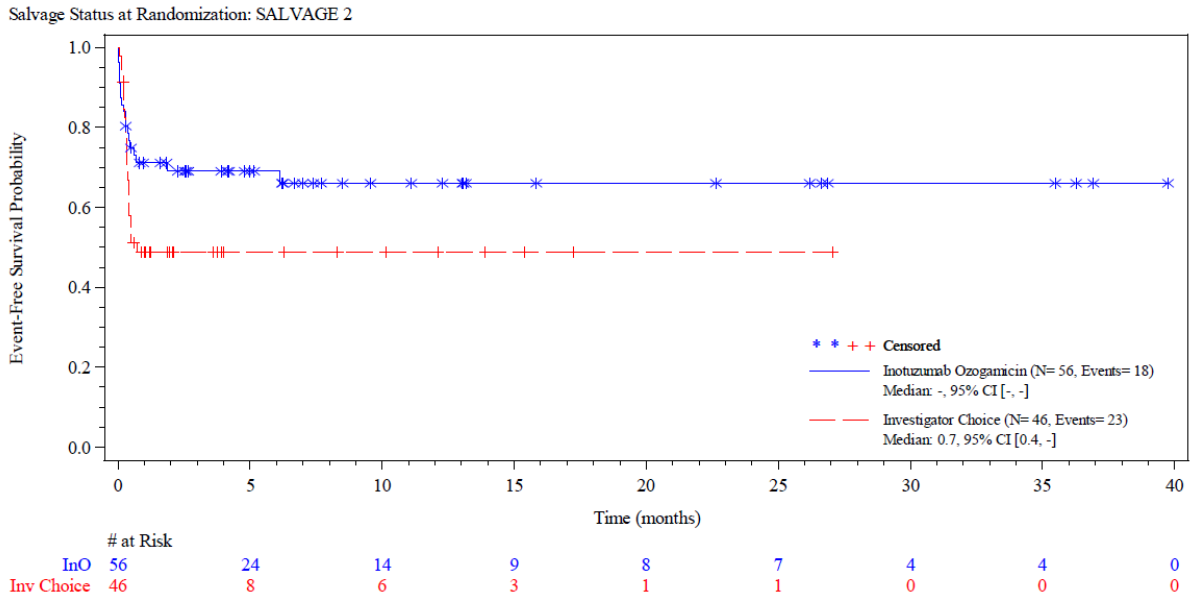


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

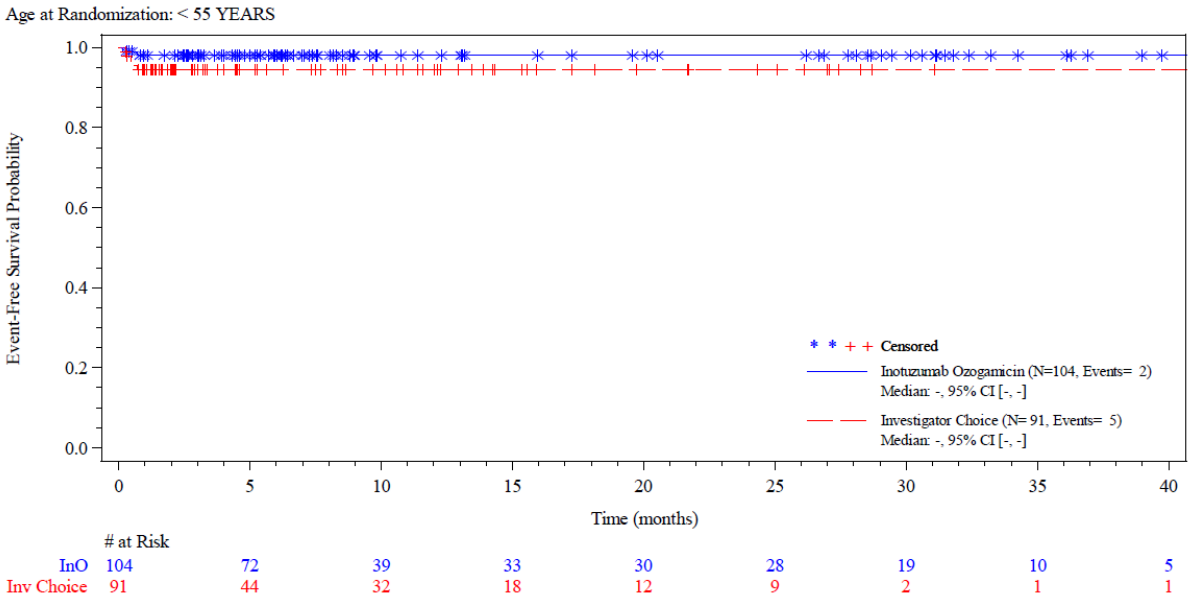


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

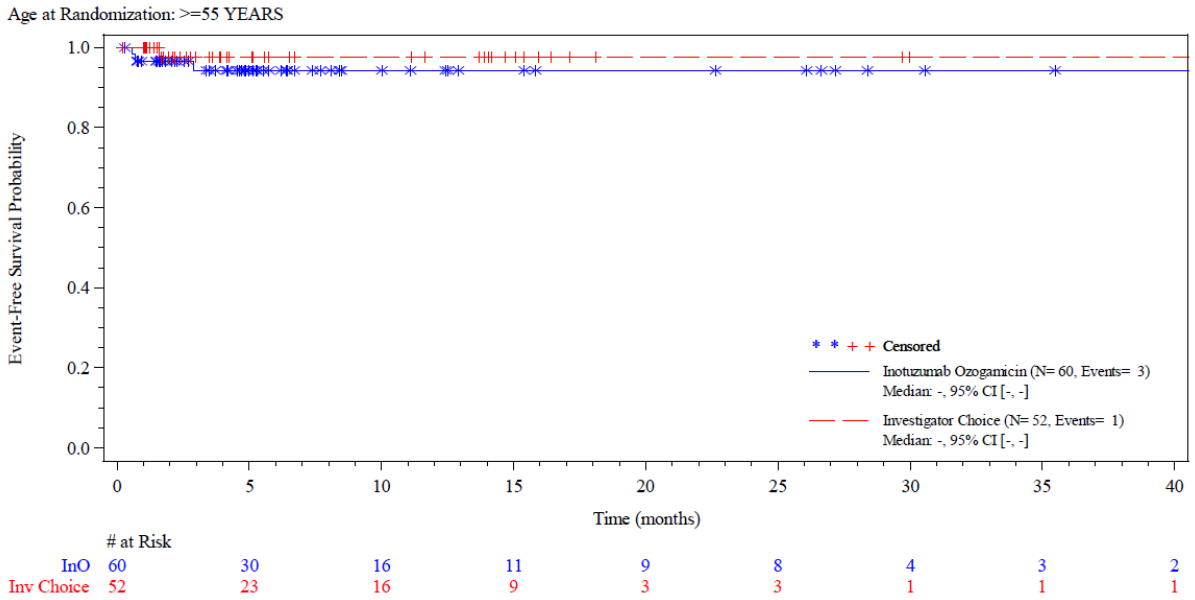


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

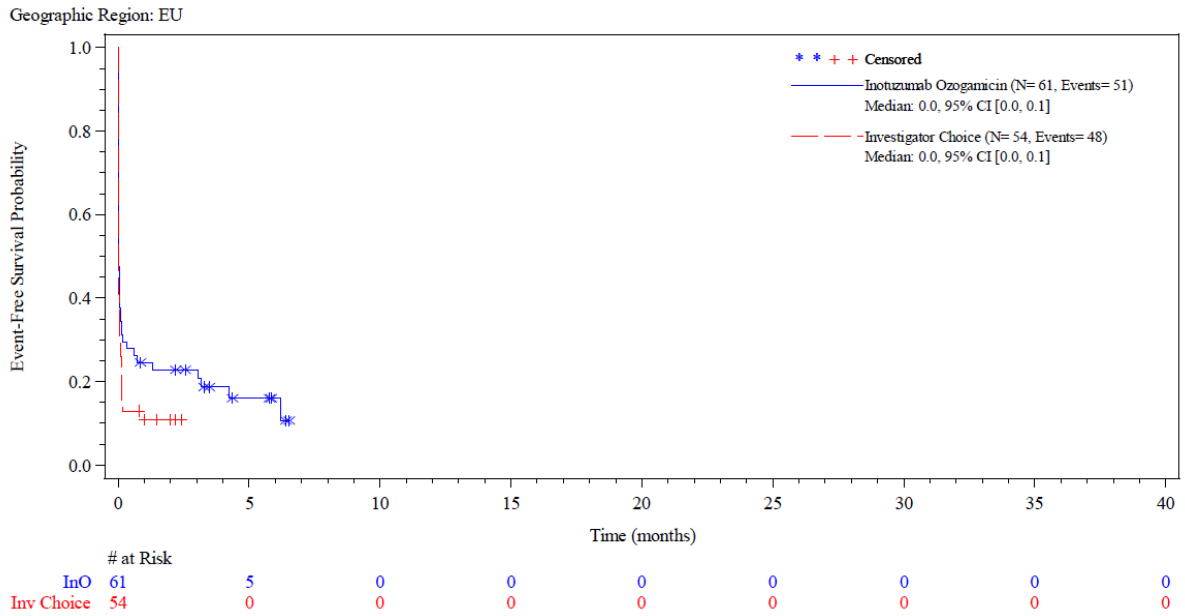


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

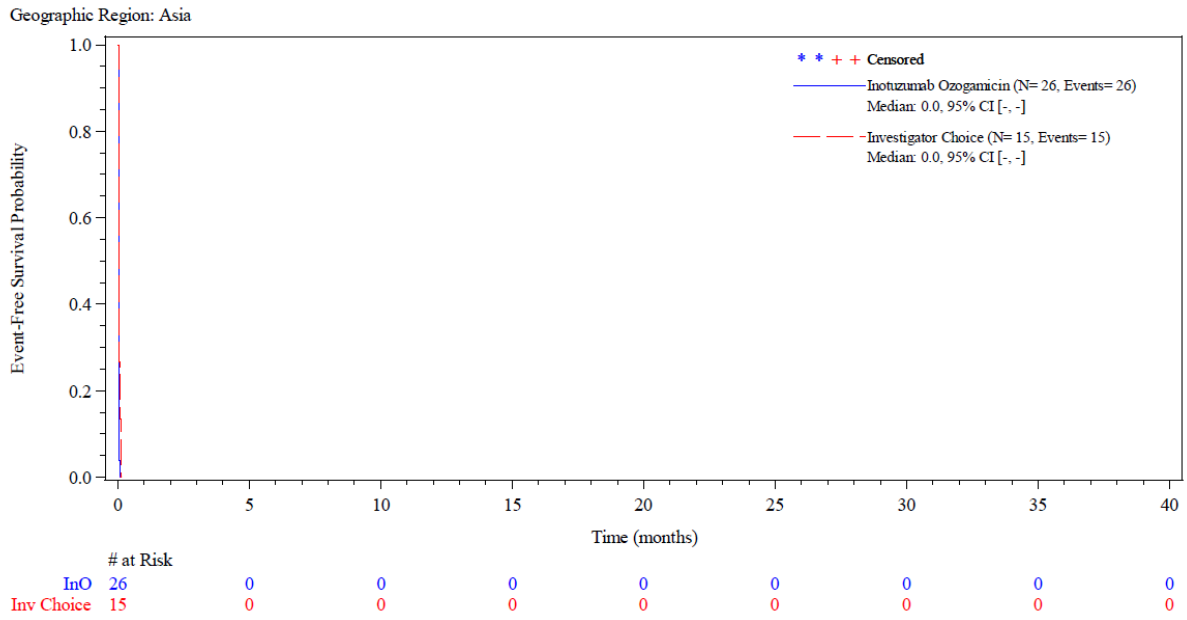


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

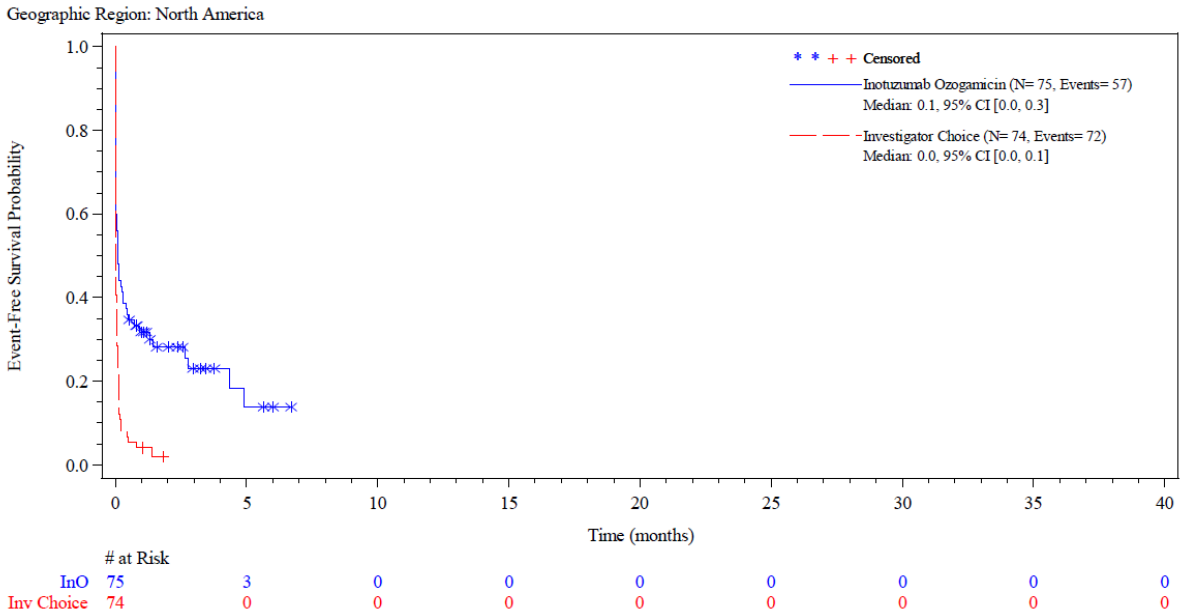


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

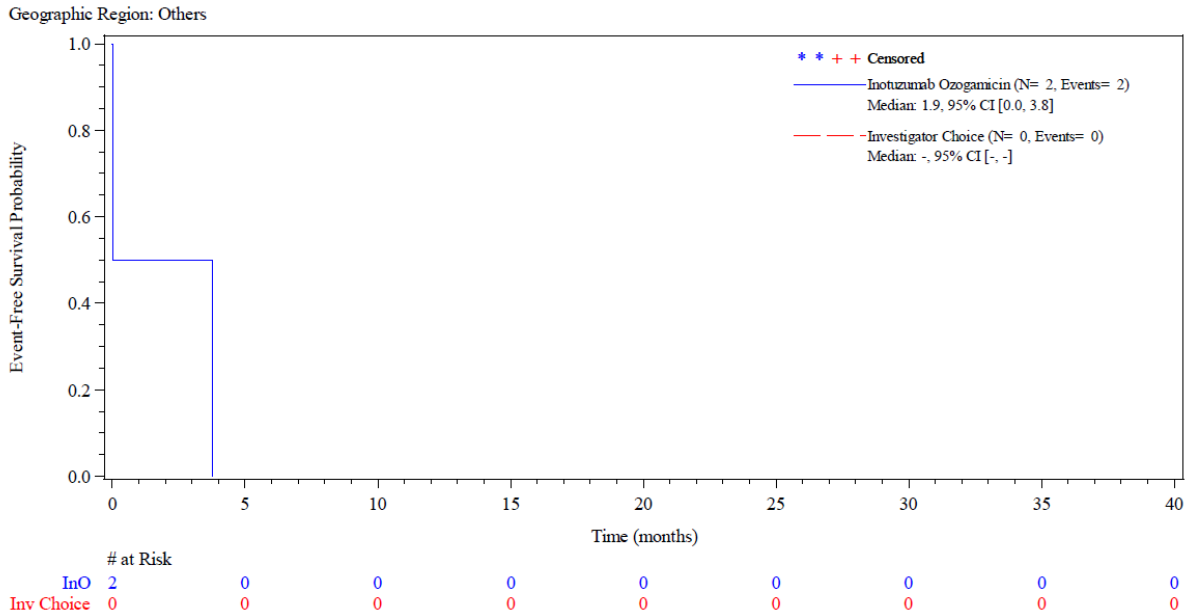


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

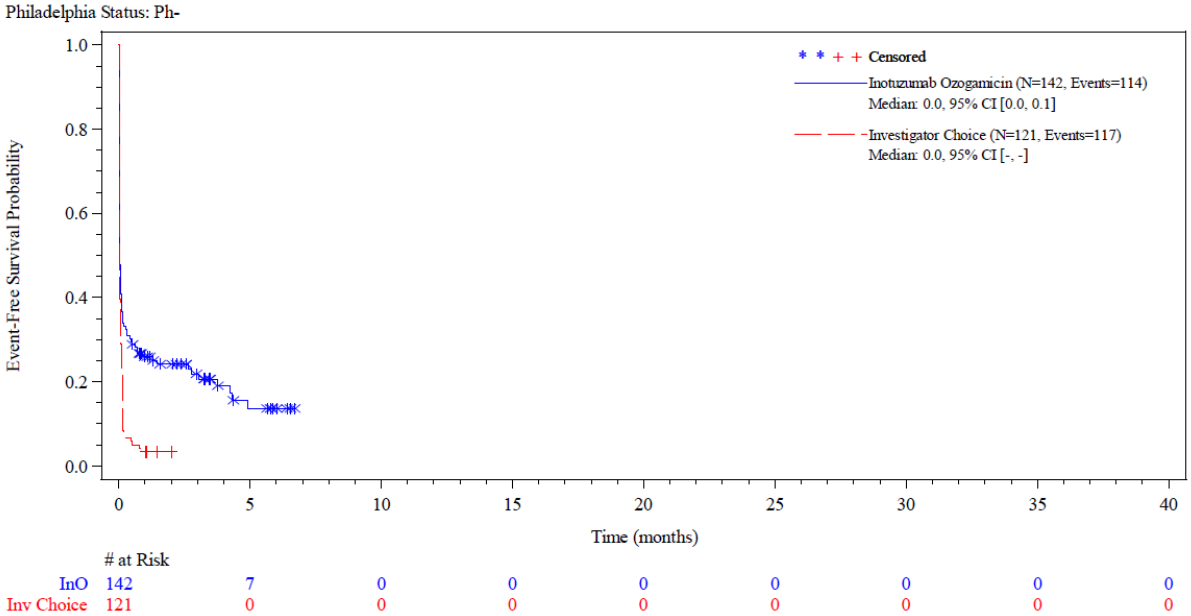


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, *Ph*$^-$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

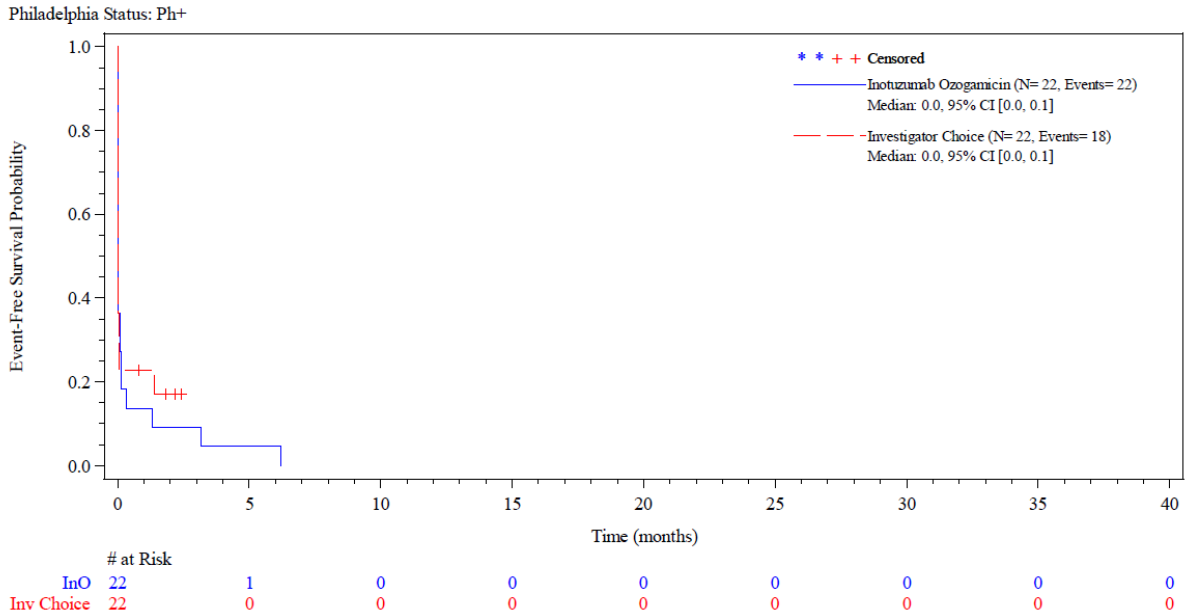


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Hospitalisierungen, Ph^+ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

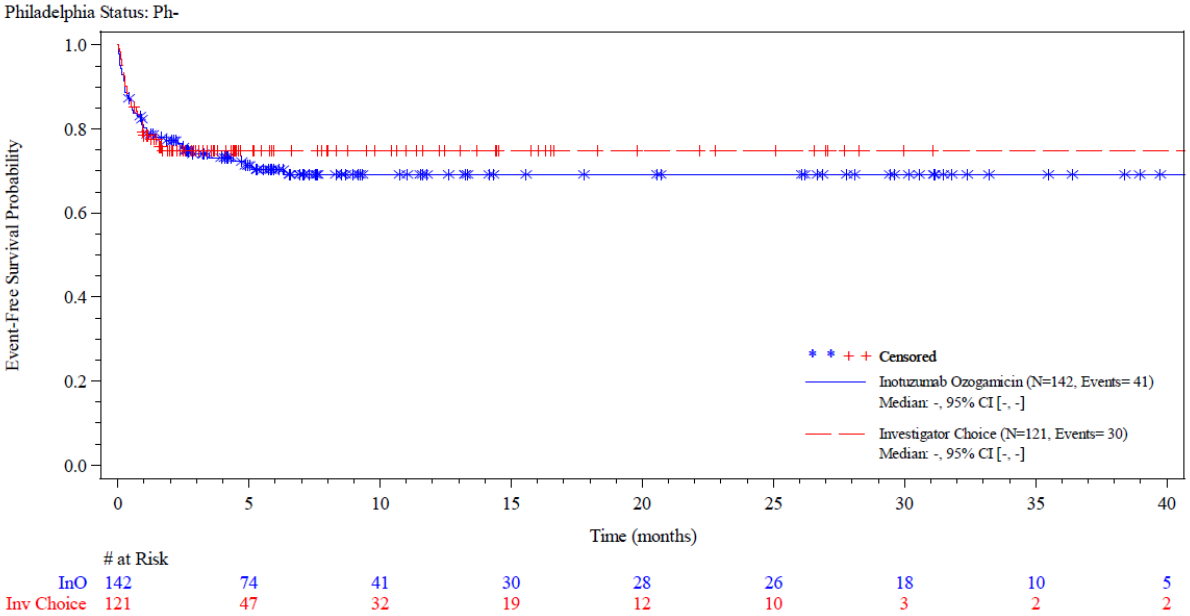


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, Ph^- aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

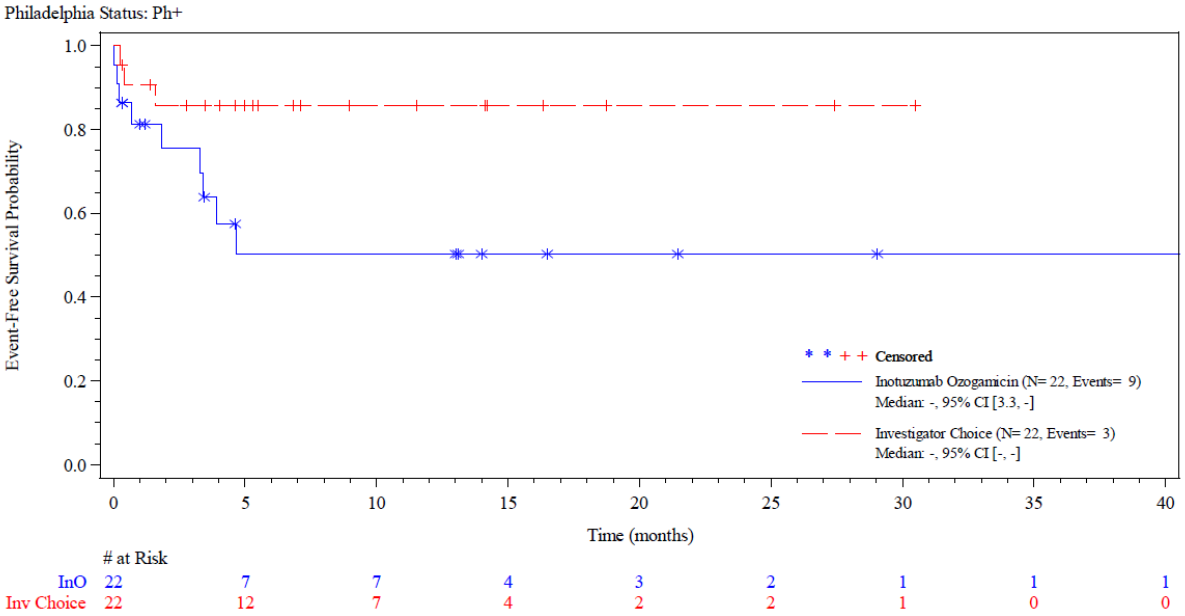


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Untersuchungen CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*⁺ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

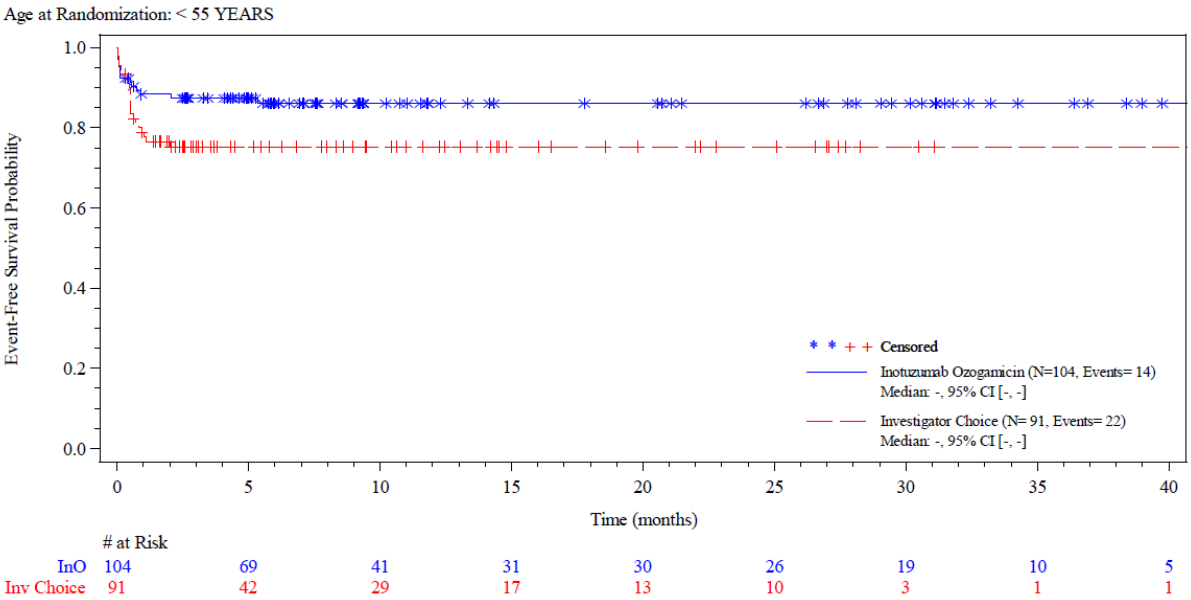


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

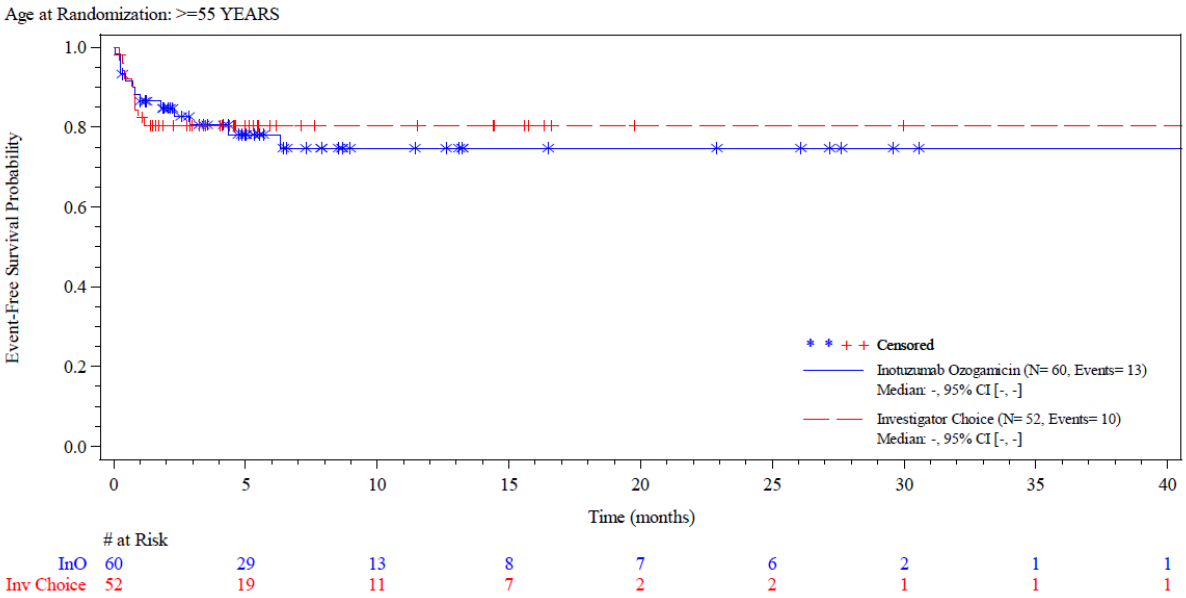


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

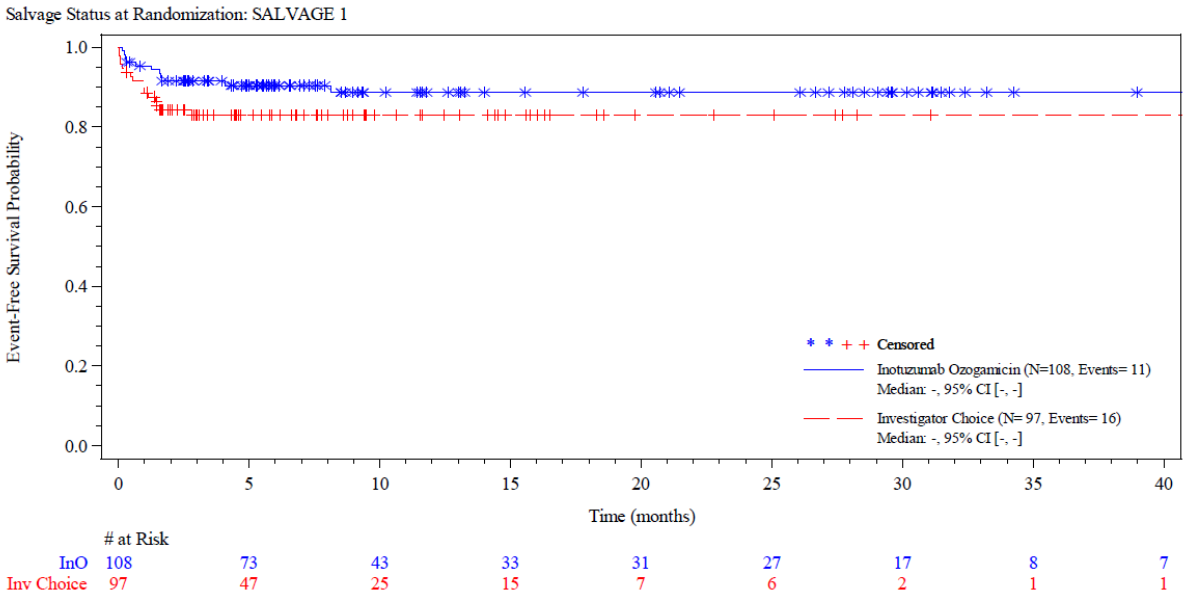


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 1* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

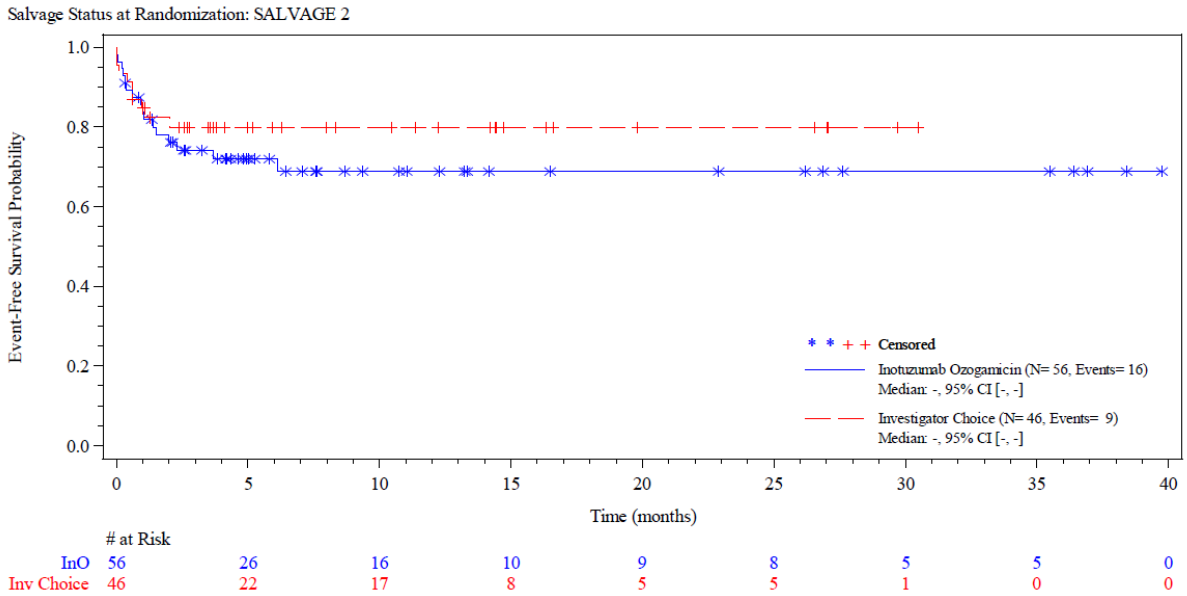


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Salvage 2* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

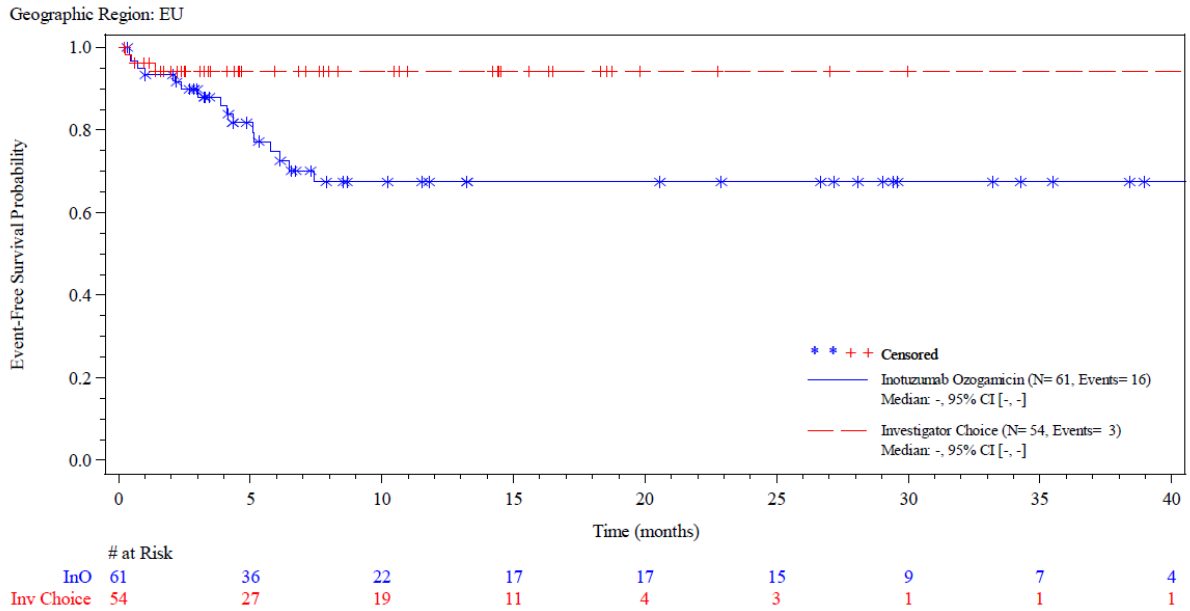


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

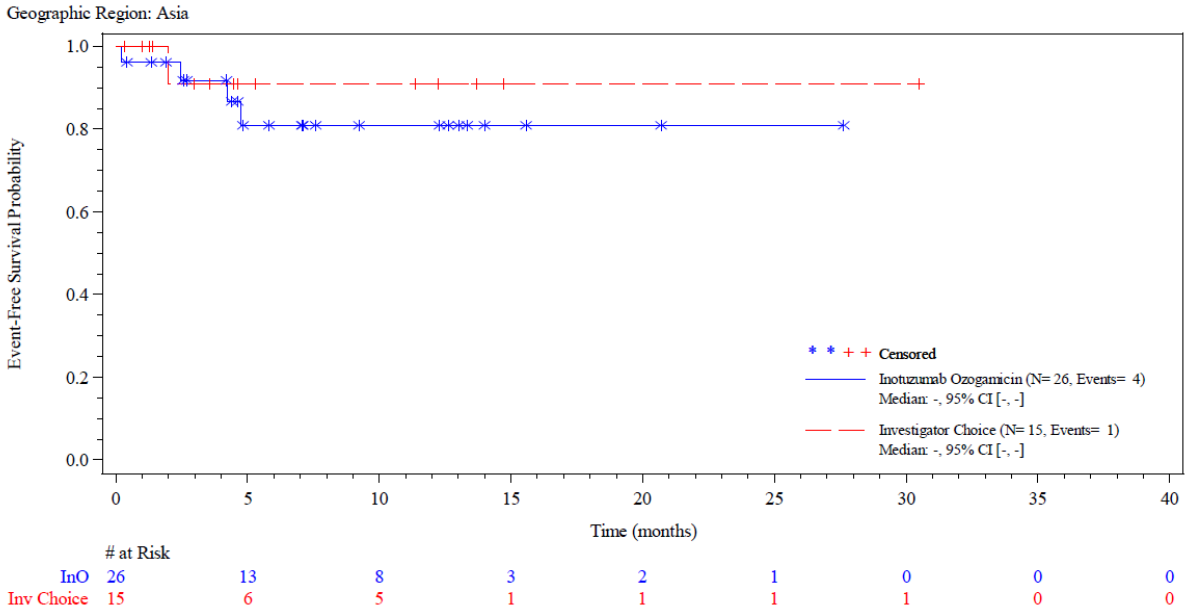


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

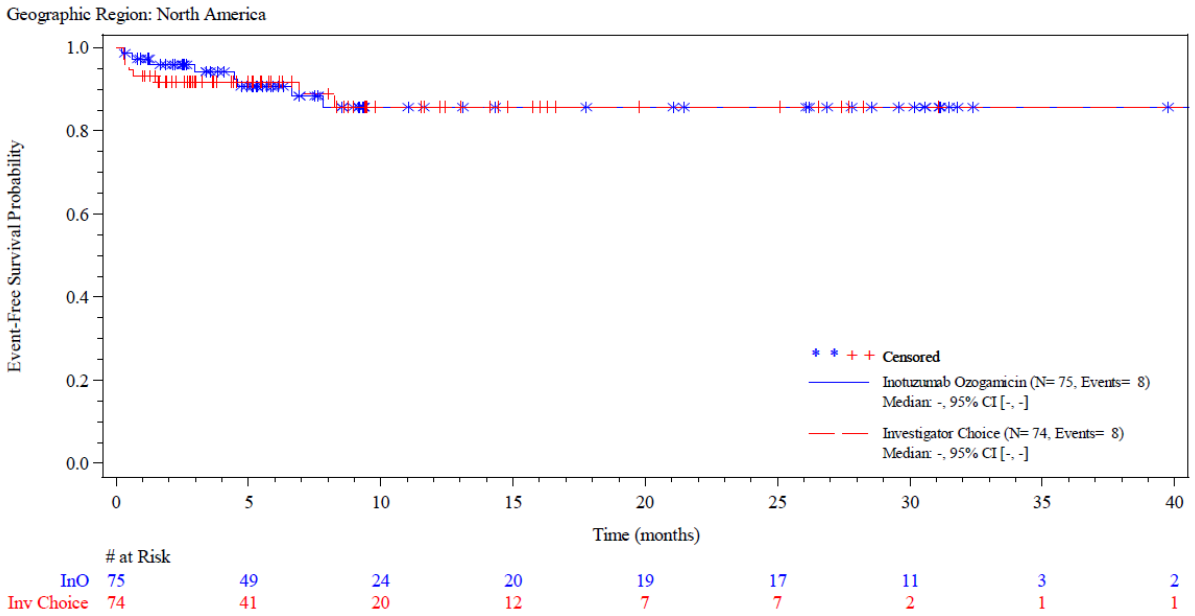


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

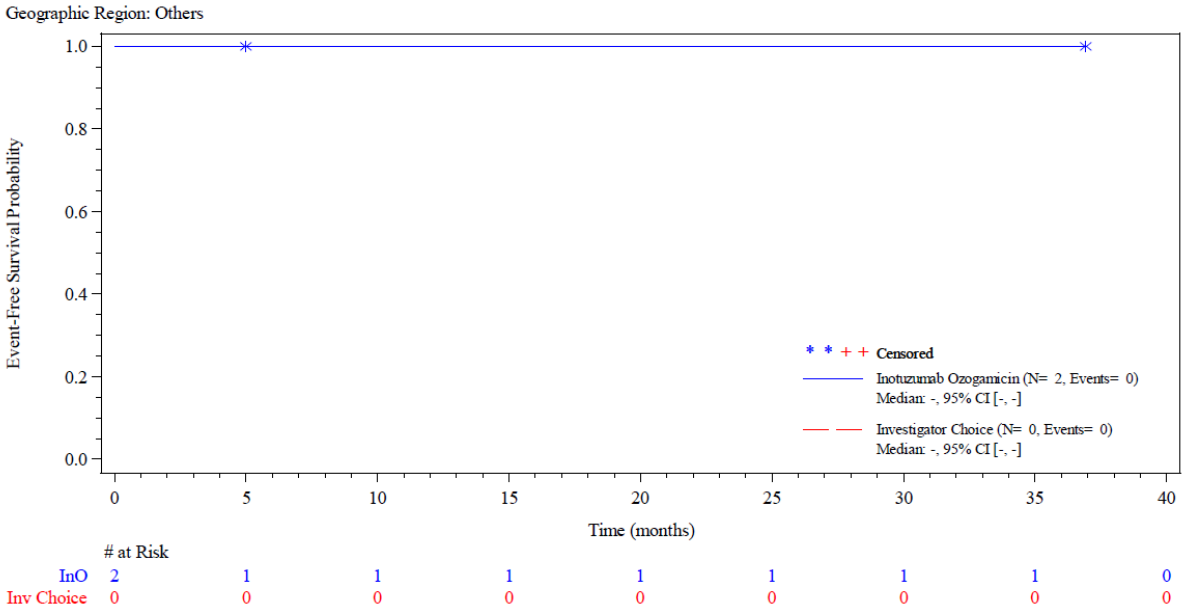


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Leber- und Gallenerkrankungen CTCAE Grad ≥ 3, Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

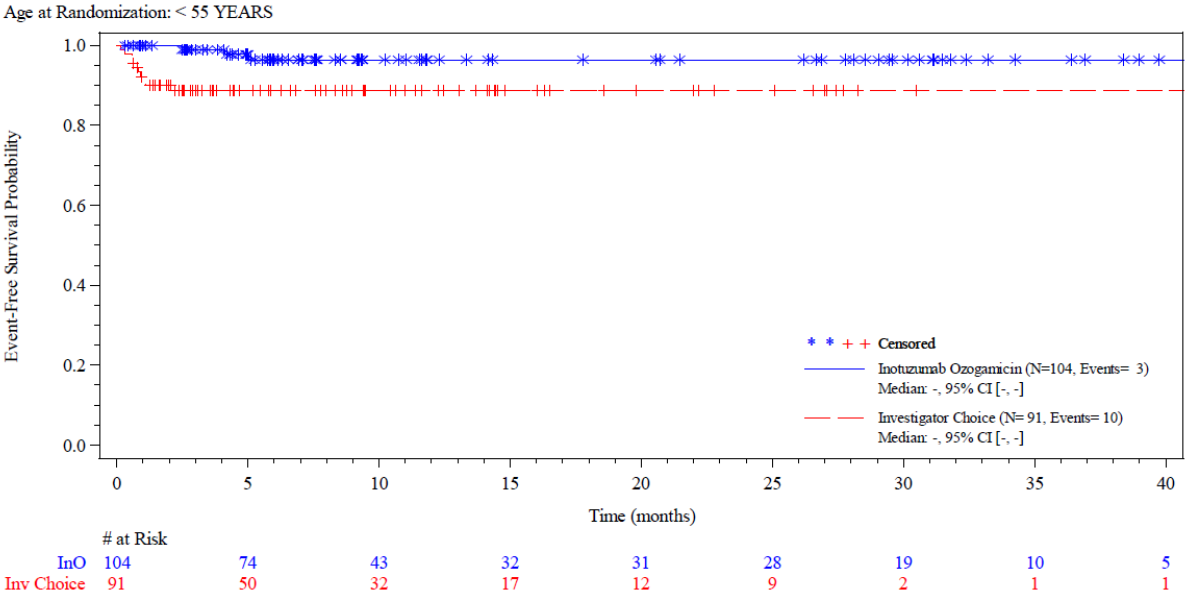


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter < 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

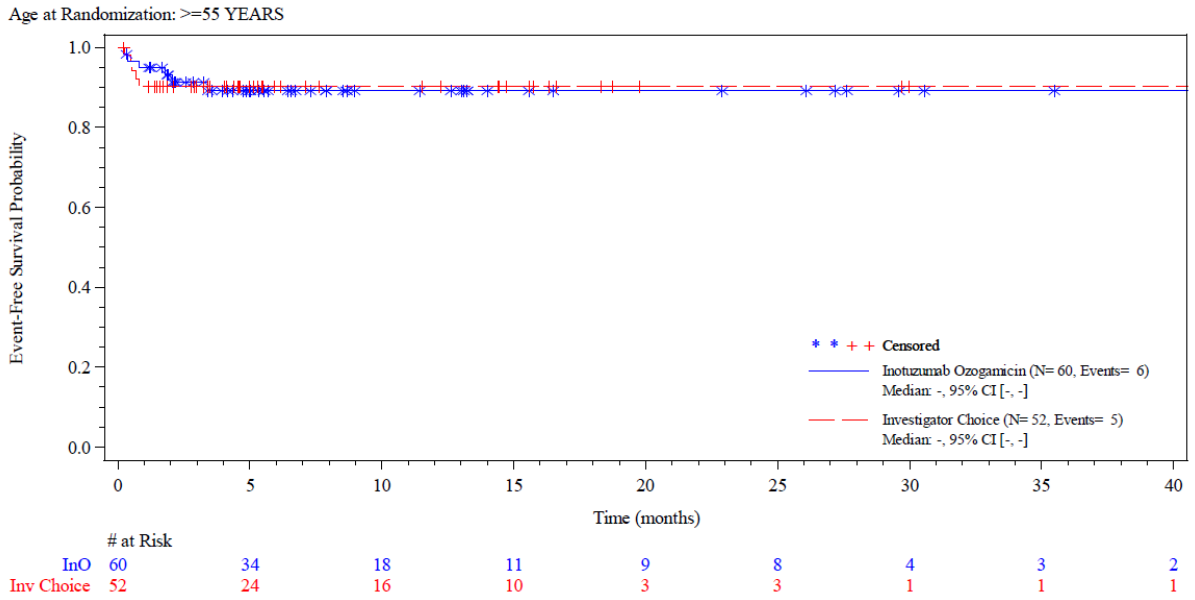


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Alter ≥ 55 Jahre* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

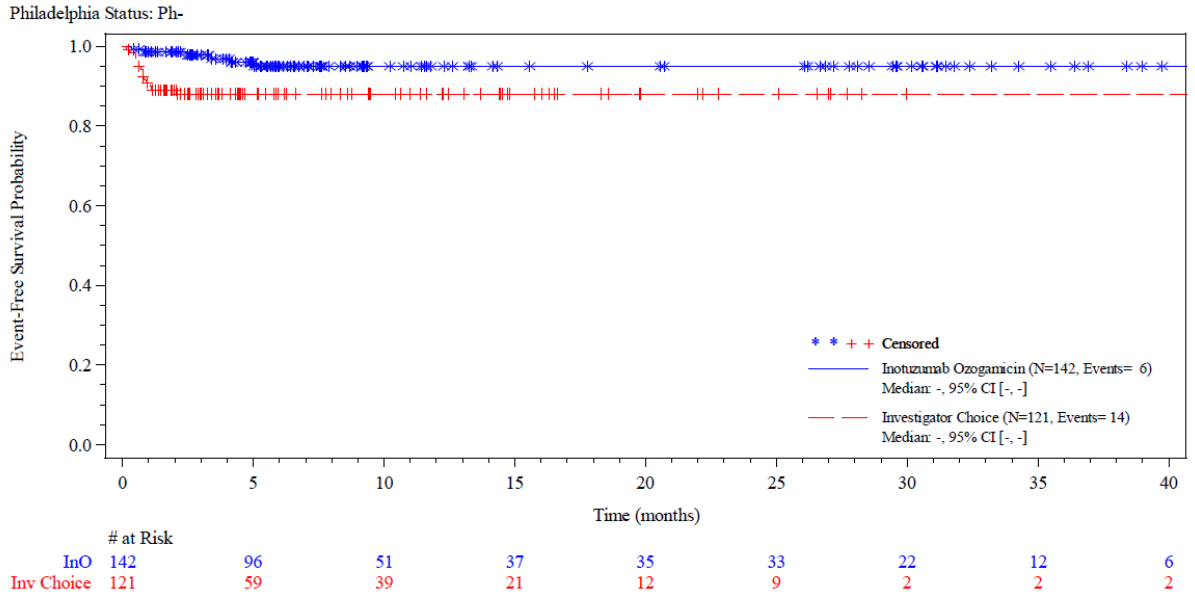


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph⁻* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

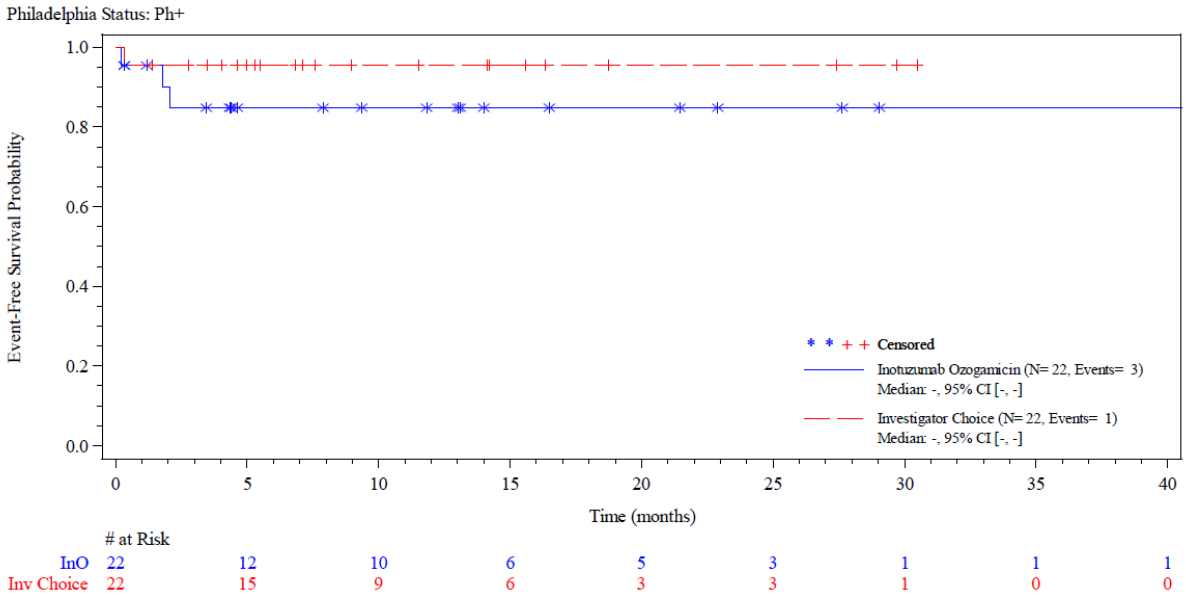


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* CTCAE Grad ≥ 3, *Ph*$^{+}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

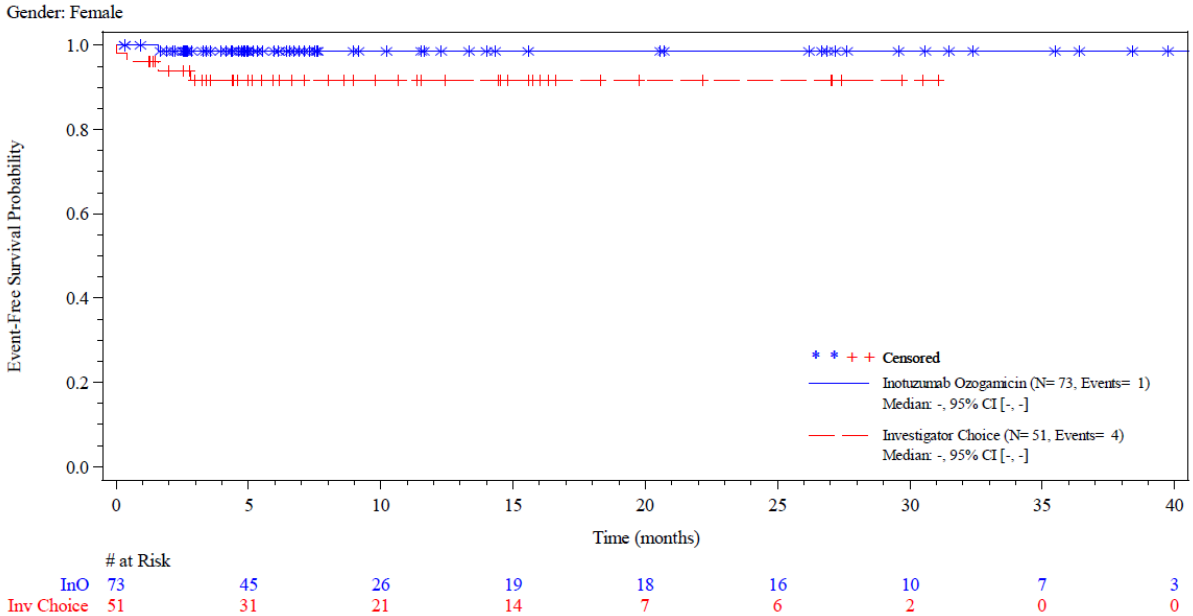


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

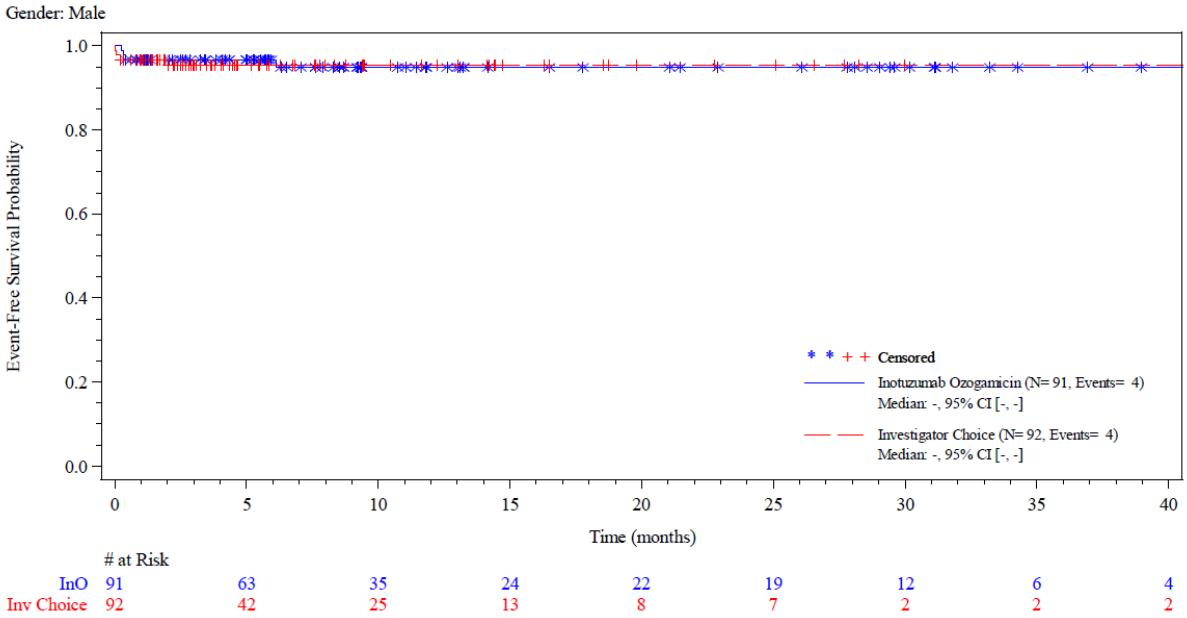


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse Pyrexie gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (70)

4.3.1.3.2.2 Subgruppen mit Beleg (p < 0,05) auf eine Interaktion

4.3.1.3.2.2.1 Morbidität (Belege)

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte *Komplette Remission und direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)	OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]
CR[c]			
Geschlecht			
Weiblich	20/73 (27,4)	13/60 (21,7)	1,435 [0,618; 3,335] 1,299 [0,706; 2,389] 0,064 [-0,082; 0,210]; p = 0,4019
Männlich	35/91 (38,5)	13/102 (12,7)	4,307 [2,052; 9,042] 3,014 [1,666; 5,454] 0,252 [0,132; 0,371]; p < 0,0001

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)	OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]
CRi[c]			
Ph-Status			
Ph-	59/142 (41,5)	17/134 (12,7)	4,805 [2,621; 8,810] 3,263 [2,005; 5,311] 0,287 [0,188; 0,386]; p < 0,0001
Ph+	6/22 (27,3)	7/28 (25,0)	1,150 [0,302; 4,378] 1,100 [0,441; 2,747] 0,025 [-0,215; 0,265]; p = 0,8439
Direkte HSZT-Rate[c]			
Alter			
≥ 55 Jahre	16/60 (26,7)	4/59 (6,8)	4,966 [1,548; 15,929] 3,913 [1,391; 11,011] 0,198 [0,069; 0,327]; p = 0,0044
< 55 Jahre	55/104 (52,9)	14/103 (13,6)	7,897 [3,875; 16,094] 3,875 [2,322; 6,469] 0,391 [0,227; 0,506]; p < 0,0001

Quelle: (74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
c: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatologische Stammzelltransplantation; ITT*: Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n.e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: Odds Ratio; Ph: Philadelphia-Chromosom; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für den Endpunkt *direkte HSZT-Rate* der Nutzendimension *Morbidität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Endpunkte Stratifizier-ungsvariable	**Inotuzumab Ozogamicin n/N(%)**	**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a] n/N(%)**	**OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[b]**
Direkte HSZT-Rate[c]			
Alter			
≥ 55 Jahre	15/60 (25,0)	4/59 (6,8)	4,543 [1,409; 14,642] 3,671 [1,294; 10,412] 0,182 [0,055; 0,309]; p = 0,0078
< 55 Jahre	55/104 (52,9)	14/103 (13,6)	7,728 [3,809; 15,680] 3,875 [2,318; 6,478] 0,391 [0,277; 0,506]; p < 0,0001

Quelle: (68)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
c: Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: Hazard Ratio; HSZT: Hämatologische Stammzelltransplantation; ITT*: Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio

Endpunkt CR - Geschlecht

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0377) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt lediglich bei männlichen Patienten eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der Erkrankung medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch das Geschlecht auszugehen.

Endpunkt CRi - Ph-Status

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0490) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Ph-Status. Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt lediglich bei Ph- Patienten eine statistisch signifikant höhere CRi-Rate im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Die Ph^+ Patienten zeigten in der INO-VATE ALL ein unerwartet gutes Ansprechen unter Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (25 % vs. 27,3 %), wodurch der Unterschied in den Ansprechraten in der Subgruppe der Ph^+ Patienten nicht statistisch signifikant war (p = 0,8439). Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch das Geschlecht auszugehen.

Endpunkt direkte HSZT-Rate - Alter

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0287) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter. Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt sowohl bei Patienten über als auch unter 55 Jahren eine statistisch signifikant höhere Anzahl an Patienten, die einer HSZT zugeführt werden konnten, als eine Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Es profitieren somit Patienten beider Subgruppen von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin und es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch das Alter auszugehen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität-EORTC QLQ-C30* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Intotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[b]**
	n/N (%)	**Median in Monaten [95 % KI]**	**n/N (%)**	**Median in Monaten [95 % KI]**	
EORTC QLQ-C30[c] – *Schlaflosigkeit MID 10*					
Ph-Status					
Ph^-	44/133 (33,1)	5,5 [3,7; n. e.]	12/98 (12,2)	3,3 [2,8; n. e.]	1,330 [0,686; 2,578]; p = 0,3954
Ph^+	2/18 (11,1)	n. e. [1,8; n. e.]	5/18 (27,8)	2,3 [0,8; n. e.]	0,481 [0,085; 2,714]; p = 0,3975

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Intotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[b]
	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	n/N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	
EORTC QLQ-C30[c] – *Appetitlosigkeit MID 10*					
Geschlecht					
Weiblich	24/68 (35,3)	4,3 [1,9; 6,1]	7/42 (16,7)	2,4 [1,6; n. e.]	1,122 [0,464; 2,713]; p = 0,7975
Männlich	23/83 (27,7)	n. e. [3,3; n. e.]	21/74 (28,4)	1,7 [1,1; 3,7]	0,455 [0,227; 0,910]; p = 0,0226

Quelle: (66)

a: Jedem Studienteilnehmer wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Studienteilnehmer des Vergleichs-Arms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin)

b: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.

c: Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; MXN: Mitoxantron; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*), Ph: Philadelphia-Chromosom

Endpunkt EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit MID 10 - Ph-Status

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0356) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den Ph-Status. Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt bei Ph^- Patienten eine numerisch höhere Anzahl an Patienten, die eine Verschlechterung der Schlaflosigkeit berichteten als eine Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Bei Ph^+ Patienten war der Effekt umgekehrt. Die Effekte sind in den jeweiligen Behandlungsgruppen jedoch statistisch nicht signifikant. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch den Ph-Status auszugehen.

Endpunkt EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit MID 10 - Geschlecht

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0451) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analyse zeigt nur bei männlichen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der Erkrankung medizinisch plausibel begründbar. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch das Geschlecht auszugehen.

Nachfolgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der in Tabelle 4-79 dargestellten Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 abgebildet (Abbildung 4-236 bis Abbildung 4-239).

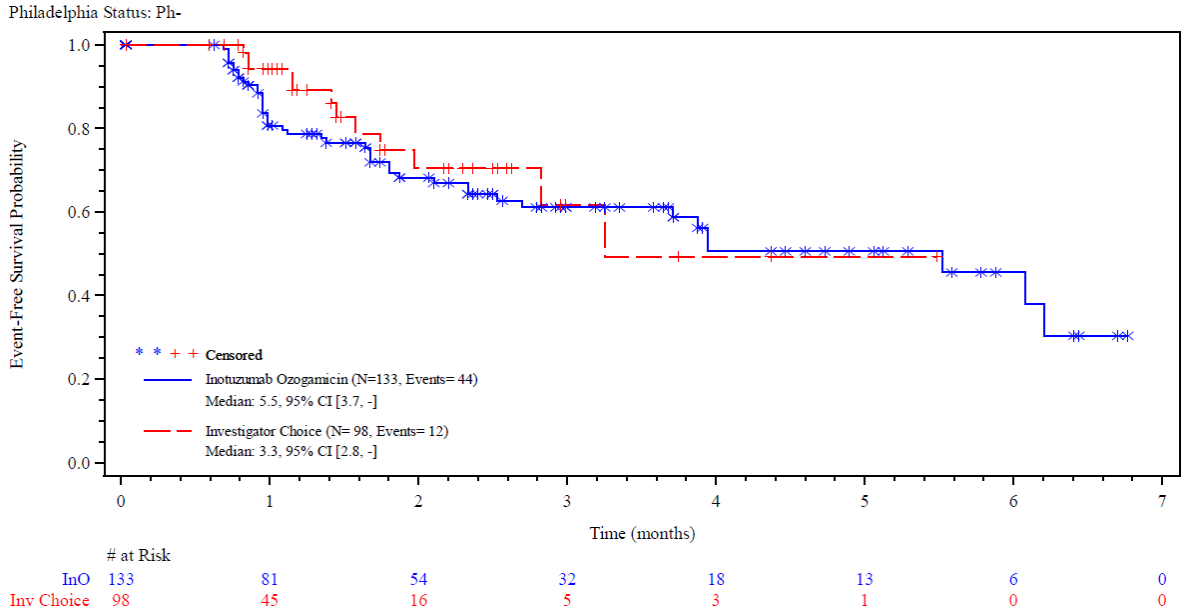


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10*, *Ph-* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

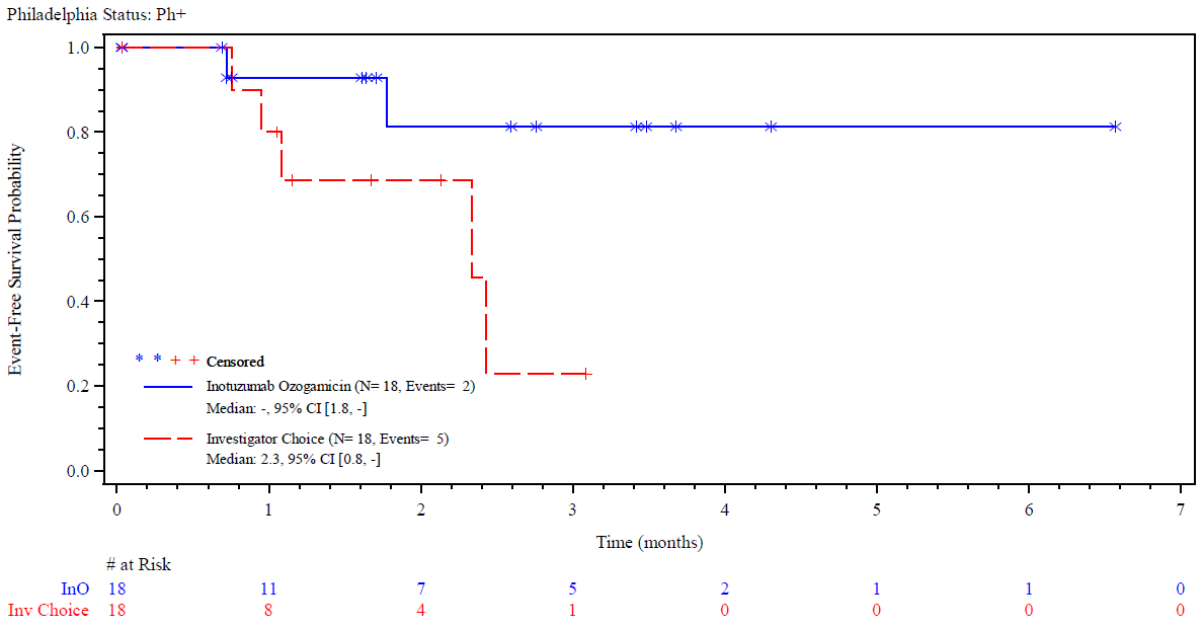


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Schlaflosigkeit MID 10*, *Ph*$^{+}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

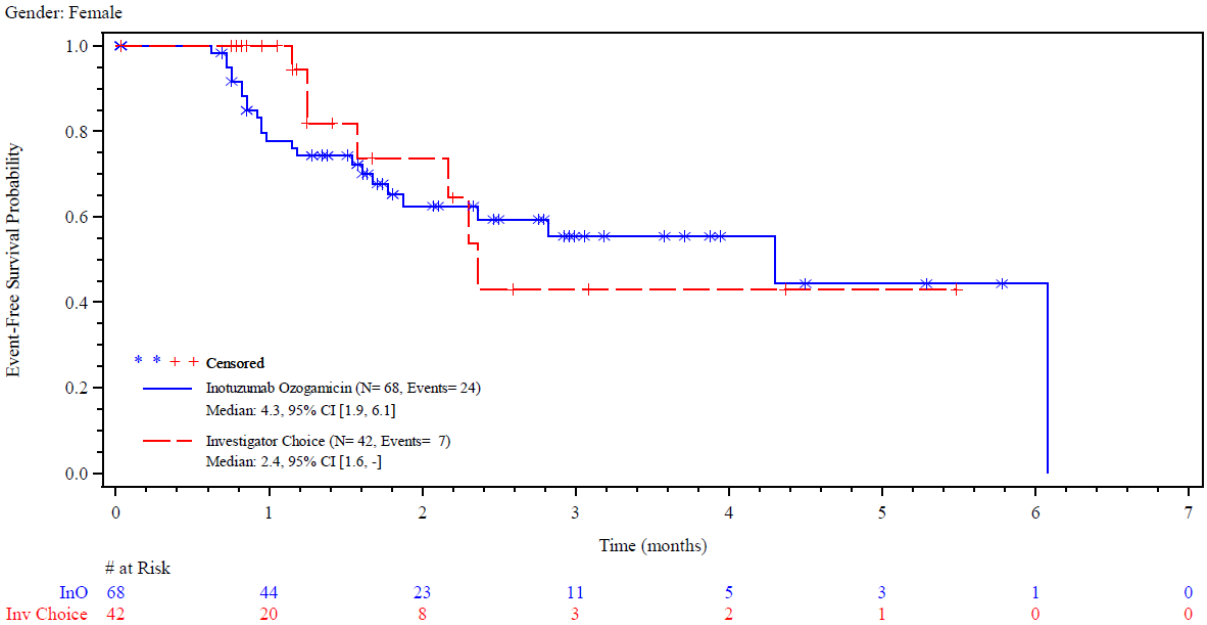


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

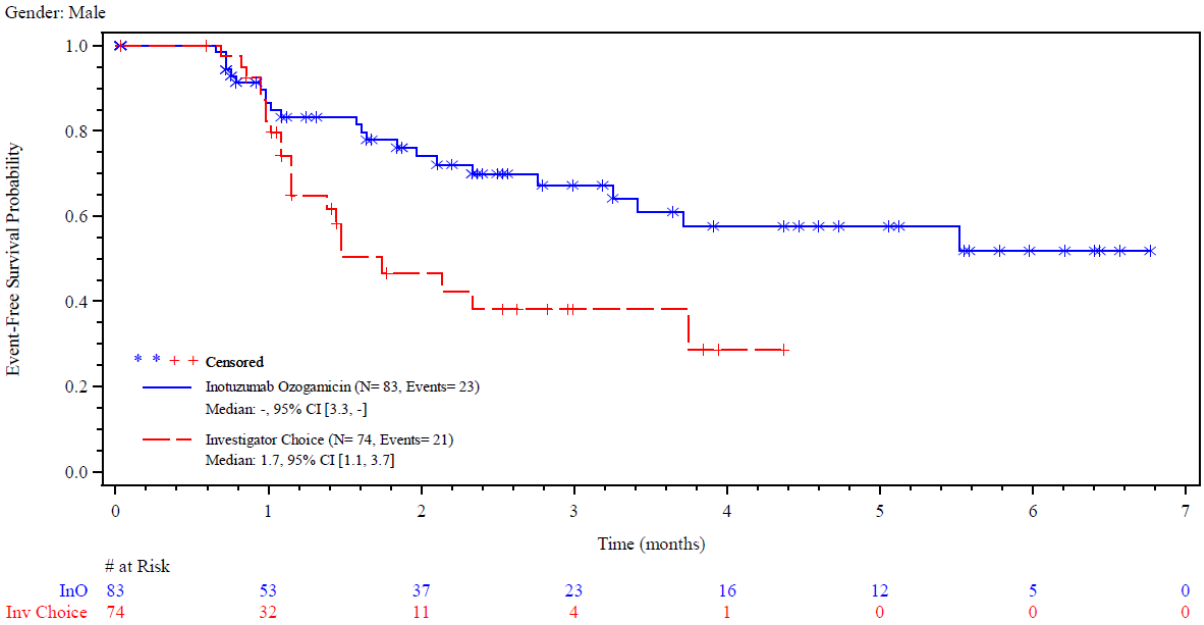


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 *Appetitlosigkeit MID 10, männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (66)

4.3.1.3.2.2.2 Nebenwirkungen (Belege)

Im Rahmen der Nebenwirkungen werden 42 Endpunkte betrachtet. Somit sind pro Subgruppe rein zufällig 2,1 Interaktionstests 2 (= 42 x 0,05) zu erwarten. In der folgenden Tabelle 4-80 sind die tatsächlichen und die zu erwartenden Belege pro Subgruppe gegenübergestellt. Diese Auswertung trifft sowohl für die Subgruppenanalysen der Primäranalyse (Datenschnitt: 08.03.2016), als auch für die Sensitivitätsanalysen (Datenschnitt: 04.01.2017) zu.

Tabelle 4-80: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit zu erwartetenden Anzahl an Belegen für Effektmodifikationen der Nutzendimension *Nebenwirkungen*

Subgruppe	**Anzahl Belege**	
	tatsächliche	zu erwartende
Alter (< 55/≥ 55 Jahre)	0	2,1
Geschlecht (weiblich/männlich)	1	2,1
Region (Nordamerika/EU/Asien/Andere)	1	2,1
Dauer der ersten Remission (≥ 12 Monate/< 12 Monate)	3	2,1
Salvage-Therapie (*Salvage* 1/2)	0	2,1
Ph-Status (Ph^-/Ph^+)	0	2,1

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]** **RR [95 % KI]** **ARR [95 % KI];p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
UE, die zum Therapieabbruch führen[e]					
Geschlecht					
Weiblich	16/73 (21,9)	5,4 [3,4; n. e.]	2/51 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,835 [0,380; 8,855]; p = 0,4378 7,138 [1,401; 36,359] 6,071 [1,179; 31,254] 0,169 [0,061; 0,278]; p = 0,0097

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Männlich	14/91 (15,4)	n. e. [5,6; n. e.]	10/92 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,711 [0,283; 1,786]; p = 0,4665 1,628 [0,666; 3,984] 1,534 [0,683; 3,444] 0,054 [-0,044; 0,151]; p = 0,2892
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	7/55 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/49 (14,3)	n. e. [2,0; n. e.]	0,340 [0,100; 1,159]; p = 0,0735 0,867 [0,285; 2,631] 0,878 [0,319; 2,421] -0,017 [-0,151; 0,117]; p = 0,8007
< 12 Monate	23/109 (21,1)	5,6 [4,6; n. e.]	5/94 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,680 [0,598; 4,721]; p = 0,3192 5,081 [1,803; 14,322] 3,989 [1,590; 10,004] 0,158 [0,070; 0,246]; p = 0,0010
UE von besonderem Interesse[e] - SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	3/55 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/49 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,222 [0,063; 0,806]; p = 0,0119 0,204 [0,053; 0,780] 0,249 [0,075; 0,823] -0,169 [-0,301; -0,037]; p = 0,0126
< 12 Monate	24/109 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/94 (22,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,958 [0,532; 1,724]; p = 0,8858 0,975 [0,504; 1,886] 0,980 [0,582; 1,649] -0,004 [-0,120; 0,111]; p = 0,9397

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3*					
Region					
Europa	8/61 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/54 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,413 [0,170; 1,002]; p = 0,0442 0,416 [0,149; 1,165] 0,509 [0,226; 1,149] -0,123 [-0,264; 0,018]; p = 0,0936
Asien	2/26 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/15 (26,7)	n. e. [1,4; n. e.]	0,312 [0,043; 2,280]; p = 0,2267 0,352 [0,050; 2,460] 0,377 [0,066; 2,136] -0,129 [-0,394; 0,137]; p = 0,2622
Nordamerika	17/75 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,554 [1,043; 6,253]; p = 0,0336 2,783 [1,083; 7,152] 2,417 [1,035; 5,644] 0,131 [0,014; 0,248]; p = 0,0306
Andere	0/2 (0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/0 (0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e. n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI];p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	5/55 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/49 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,240 [0,434; 11,561]; p = 0,3223 2,548 [0,453; 14,321] 2,346 [0,478; 11,504] 0,053 [-0,040; 0,146]; p = 0,2816 0,185 [0,039; 0,874] p = 0,0170
< 12 Monate	2/109 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/94 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,170 [0,032; 0,895] 0,204 [0,045; 0,926] -0,069 [-0,129; -0,008]; p = 0,0221

Quelle: (71)

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) auf eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitäsanalyse)

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	**Inotuzumab Ozogamicin**		**Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]**		**HR [95 % KI]; p-Wert[c]** **OR [95 % KI]** **RR [95 % KI]** **ARR [95 % KI]; p-Wert[d]**
	n/N (%)	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	**n/N (%)**	**Median[b] (Monate) [95 %-KI]**	
UE, die zum Therapieabbruch führen[e]					
Geschlecht					
Weiblich	16/73 (21,9)	5,4 [3,4; n. e]	2/51 (3,9)	n. e [n. e; n. e]	1,835 [0,380; 8,855]; p = 0,4378 7,138 [1,401; 36,359] 6,071 [1,179; 31,254] 0,169 [0,061; 0,278]; p = 0,0097
Männlich	15/91 (16,5)	n. e [4,9; n. e]	9/92 (9,8)	n. e [n. e; n. e]	0,839 [0,332; 2,118]; p = 0,7092 1,941 [0,790; 4,766] 1,813 [0,788; 4,169] 0,074 [-0,025; 0,172]; p = 0,1473
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	7/55 (12,7)	n. e [n. e; n. e]	7/49 (14,3)	n. e [2,0; n. e]	0,340 [0,100; 1,159]; p = 0,0735 0,867 [0,285; 2,631] 0,878 [0,319; 2,421] -0,017 [-0,151; 0,117]; p = 0,8007
< 12 Monate	24/109 (22,0)	5,4 [4,2; n. e]	4/94 (4,3)	n. e [n. e; n. e]	2,180 [0,714; 6,658]; p = 0,1615 6,527 [2,163; 19,695] 5,174 [1,870; 14,319] 0,178 [0,090; 0,265]; p = 0,0002

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
UE von besonderem Interesse[e] - SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	3/55 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/49 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,222 [0,062; 0,801]; p = 0,0119 0,204 [0,053; 0,780] 0,249 [0,075; 0,823] -0,169 [-0,301; -0,037]; p = 0,0126
< 12 Monate	24/109 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/94 (22,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,958 [0,532; 1,724]; p = 0,8858 0,975 [0,504; 1,886] 0,980 [0,582; 1,649] -0,004 [-0,120; 0,111]; p = 0,9397
UE von besonderem Interesse[e] – SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3*					
Region					
Europa	8/61 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/54 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,413 [0,170; 1,002]; p = 0,0442 0,416 [0,149; 1,165] 0,509 [0,226; 1,149] -0,123 [-0,264; 0,018]; p = 0,0936
Asien	2/26 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/15 (26,7)	n. e. [1,4; n. e.]	0,312 [0,043; 2,280]; p = 0,2267 0,352 [0,050; 2,460] 0,377 [0,066; 2,136] -0,129 [-0,394; 0,137]; p = 0,2622
Nordamerika	17/75 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,554 [1,043; 6,253]; p = 0,0336 2,783 [1,083; 7,152] 2,417 [1,035; 5,644] 0,131 [0,014; 0,248]; p = 0,0306

Endpunkte Strati-fizierungs-variable	Inotuzumab Ozogamicin		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[a]		HR [95 % KI]; p-Wert[c] OR [95 % KI] RR [95 % KI] ARR [95 % KI]; p-Wert[d]
	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median[b] (Monate) [95 %-KI]	
Andere	0/2 (0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/0 (0)	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e. n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.] n. e. [n. e.; n. e.]; p = n. e.
UE von besonderem Interesse[e] - SOC *Erkrankungen des Nervensystems*					
Dauer der ersten Remission					
≥ 12 Monate	5/55 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/49 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,240 [0,434; 11,561]; p = 0,3223 2,548 [0,453; 14,321] 2,346 [0,478; 11,504] 0,053 [-0,040; 0,146]; p = 0,2816 0,185 [0,039; 0,874] p = 0,0170
< 12 Monate	2/109 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/94 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,170 [0,032; 0,895] 0,204 [0,045; 0,926] -0,069 [-0,129; -0,008]; p = 0,0221

Quelle: (69, 70)

Datenschnitt: 04.01.2017

a: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
b: Die Dauer bis zum Eintreten des Ereignisses (hier: des UE) ist definiert als der Zeitpunkt der ersten Exposition gegenüber der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten UE plus einen Tag. Der Zeitpunkt der Zensierung ist des Datum des letzten Kontaktes als der Patient noch am Leben war oder der Todeszeitpunkt.
c: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt.
d: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.
e: Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.

Ara-C: Cytarabin; ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FLAG: Fludarabin, Cytarabin und G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: Hochdosis Cytarabin; HR: *Hazard Ratio;* KI: Konfidenzintervall; MXN: Mitoxantron; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis

Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - Geschlecht

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0268) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analyse zeigt für beide Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch das Geschlecht auszugehen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen - Dauer der ersten Remission

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0423) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Dauer der ersten Remission. Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analyse zeigt jedoch für beide Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin durch die Dauer der ersten Remission auszugehen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Endpunkt UE von besonderem Interesse (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3) - Dauer der ersten Remission

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0471) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Dauer der ersten Remission. Die Effekte in den Gruppen sind gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analyse zeigt jedoch nur für Patienten, deren erste Remission länger als 12 Monate andauerte, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Endpunkt UE von besonderem Interesse (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3) - Region

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0070) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Region. Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analysen zeigen nur für Patienten aus Asien und Europa einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Für Patienten aus Nordamerika zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Da die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen des Subgruppenmerkmals Region unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen liegt (Tabelle 4-80), kann eine Effektmodifikation von Inotuzumab Ozogamicin für diesen Endpunkt somit ausgeschlossen werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Endpunkt UE von besonderem Interesse (SOC Erkrankungen des Nervensystems CTCAE Grad ≥ 3) - Dauer der ersten Remission

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes (08.03.2016) ergibt der Interaktionstest einen Beleg (p = 0,0354) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Dauer der ersten Remission. Die Effekte in den Gruppen sind nicht gleichgerichtet. Die Ereigniszeit-Analyse zeigt nur für Patienten, deren erste Remission weniger als 12 Monate andauerte, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin. Aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zum Datenschnitt vom 04.01.2017 bestätigt das Ergebnis der Primäranalyse.

Nachfolgend sind die Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven für die Ereigniszeit-Analysen der in Tabelle 4-81 dargestellten UE abgebildet (Abbildung 4-240 bis Abbildung 4-251), sowie auch die Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt vom 04.01.2017 aus der Tabelle 4-82 (Abbildung 4-252 bis Abbildung 4-263).

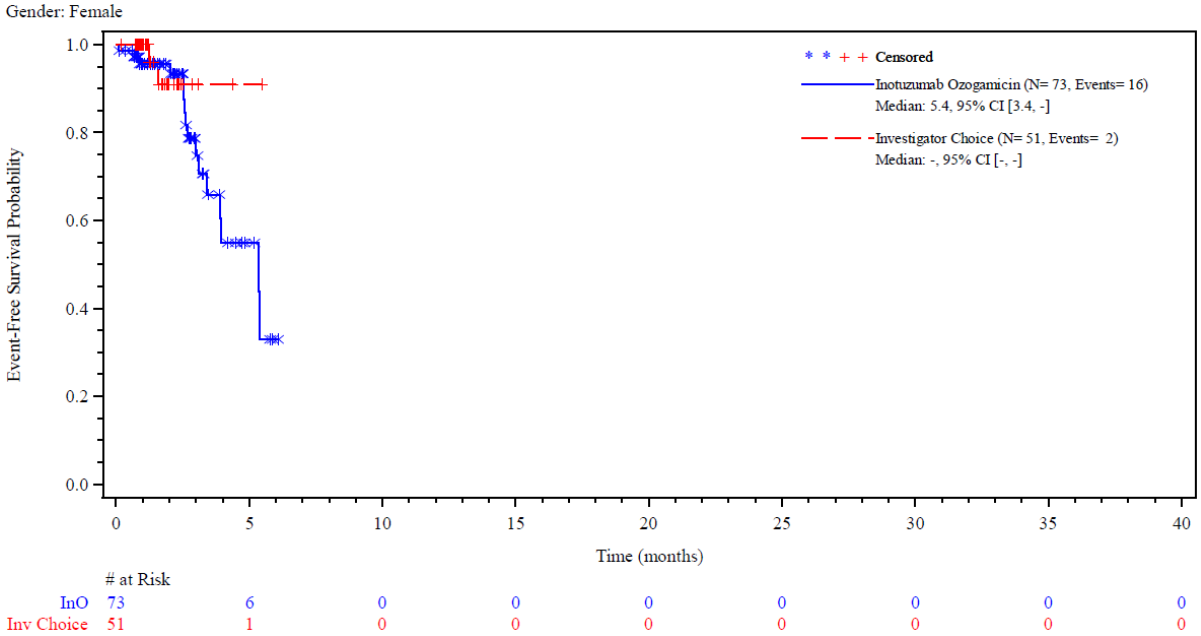


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

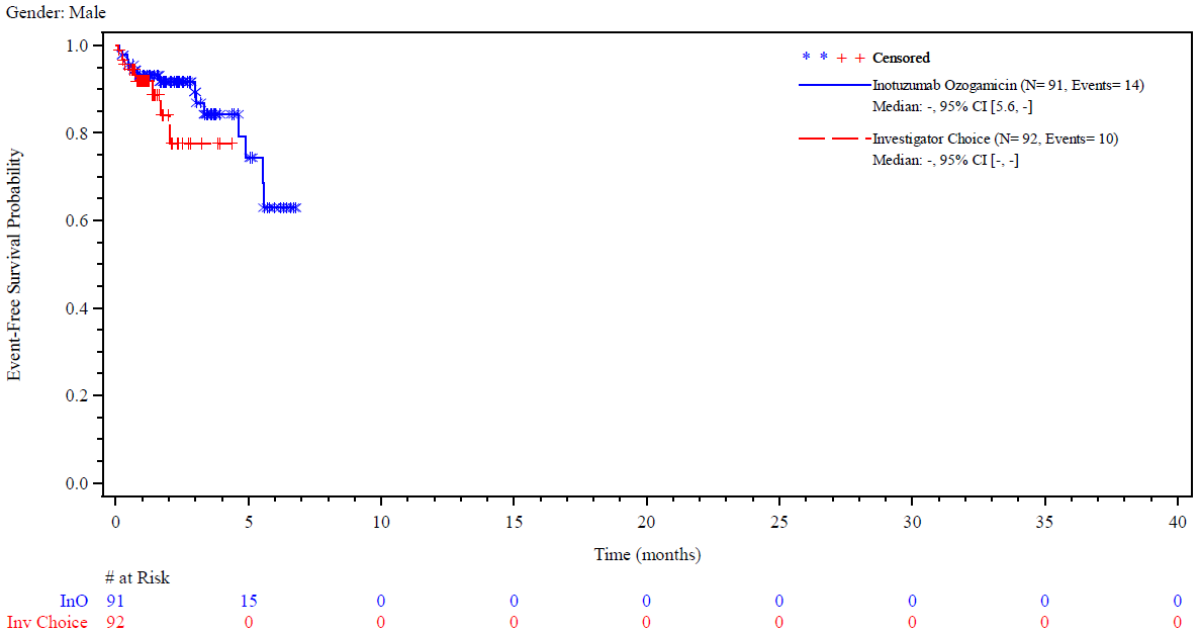


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

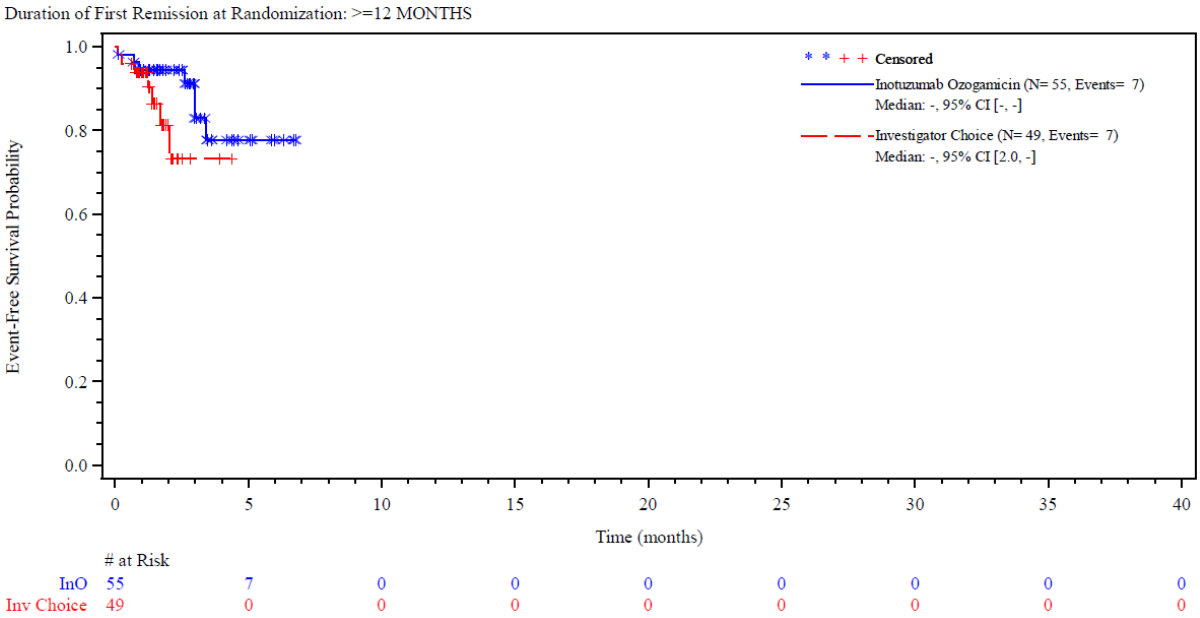


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

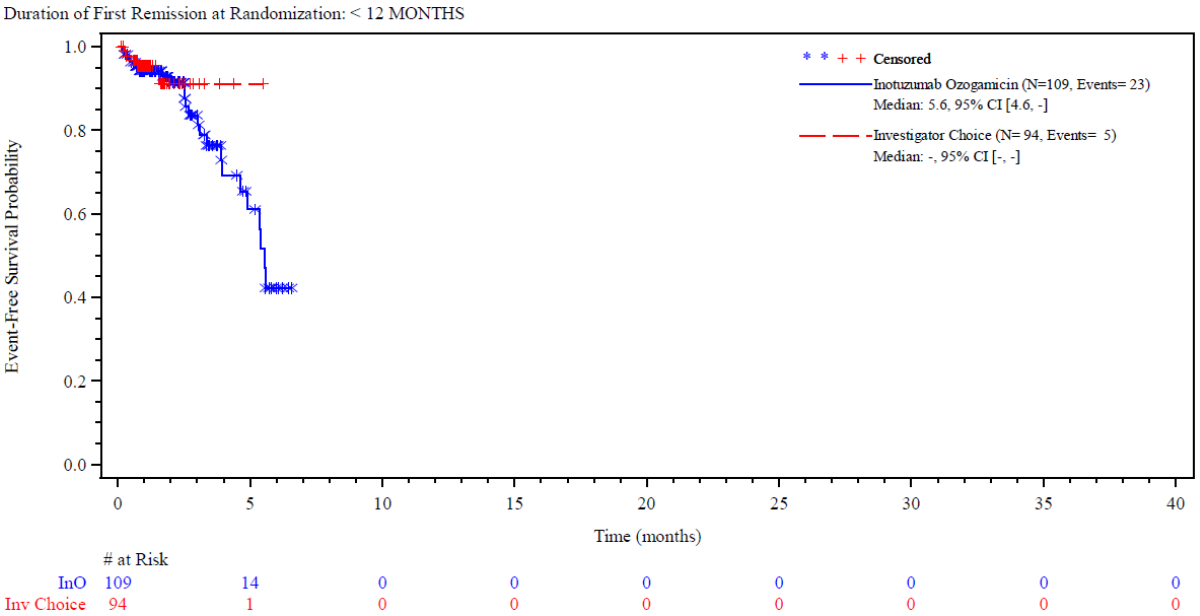


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

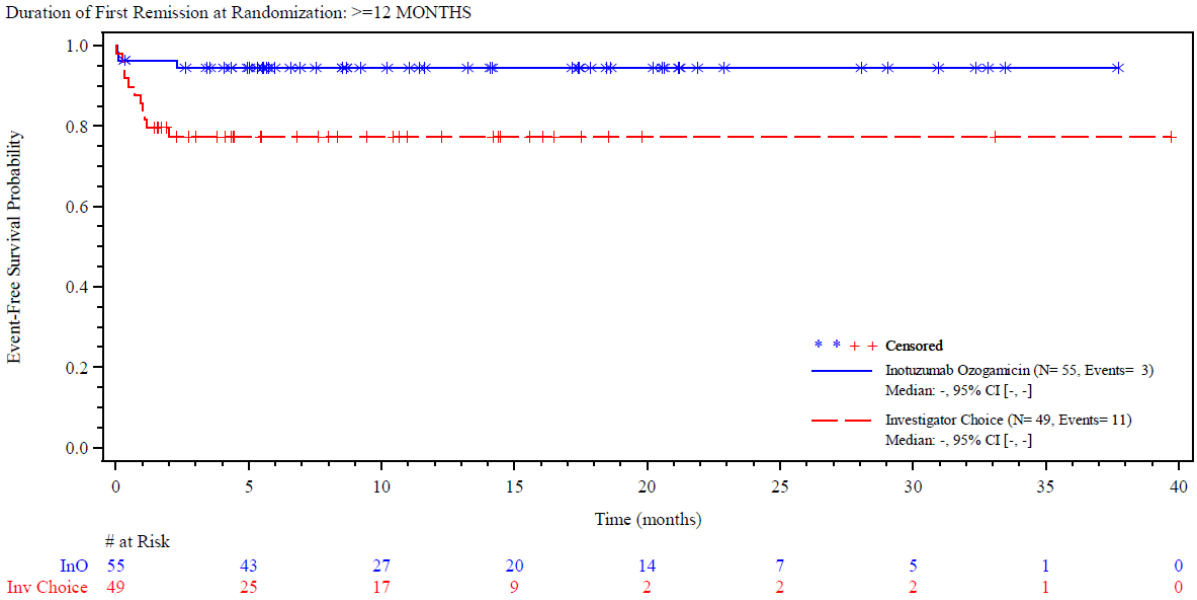


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

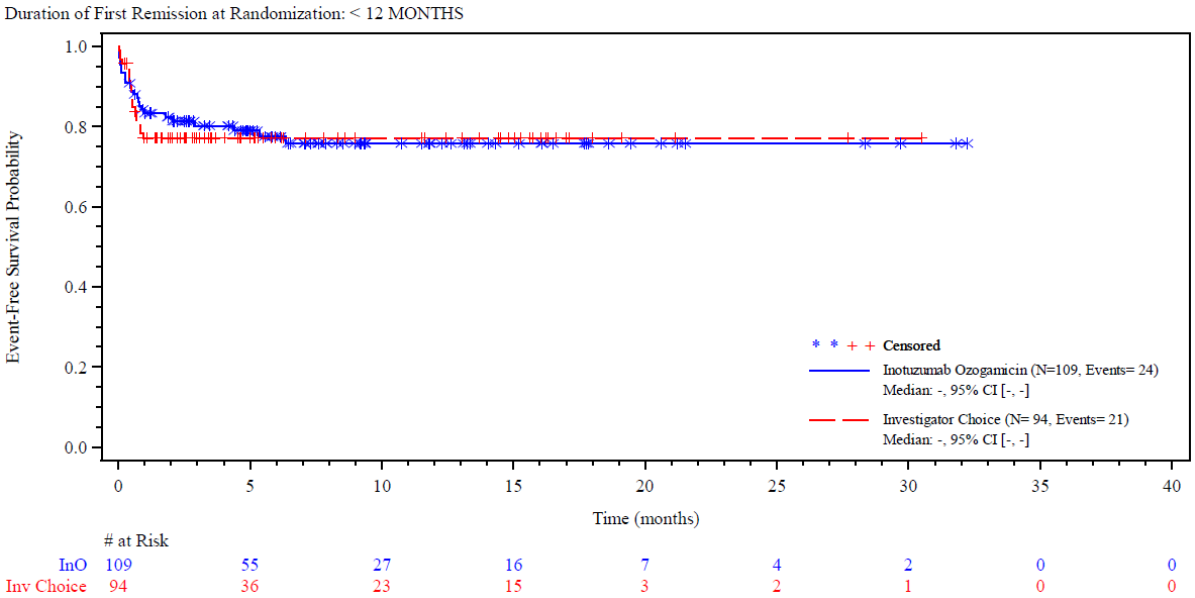


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

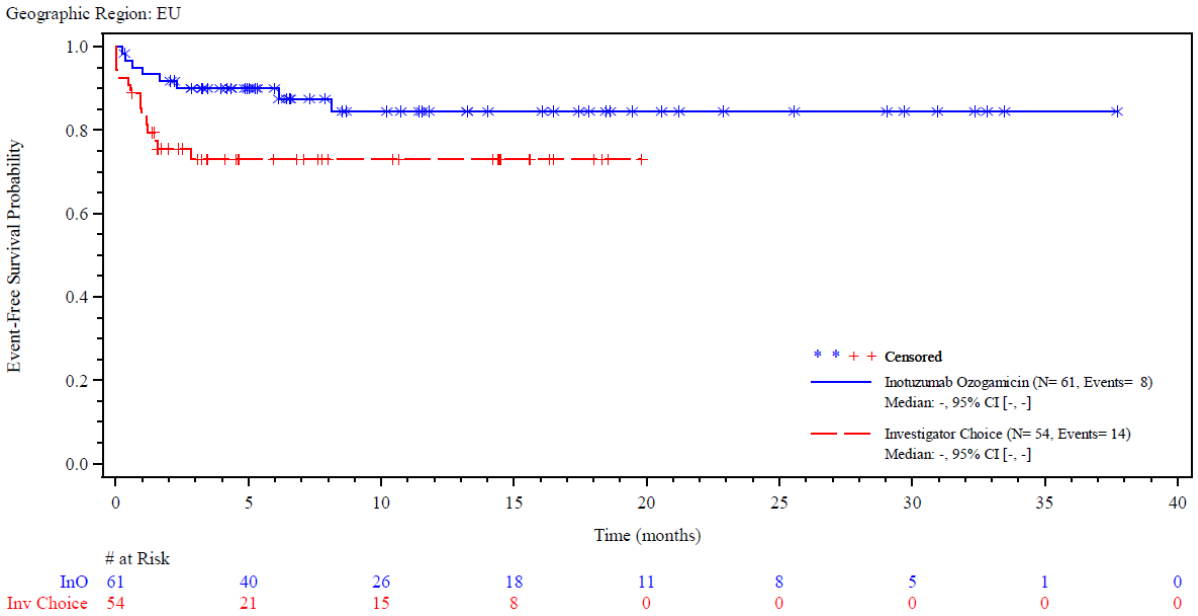


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

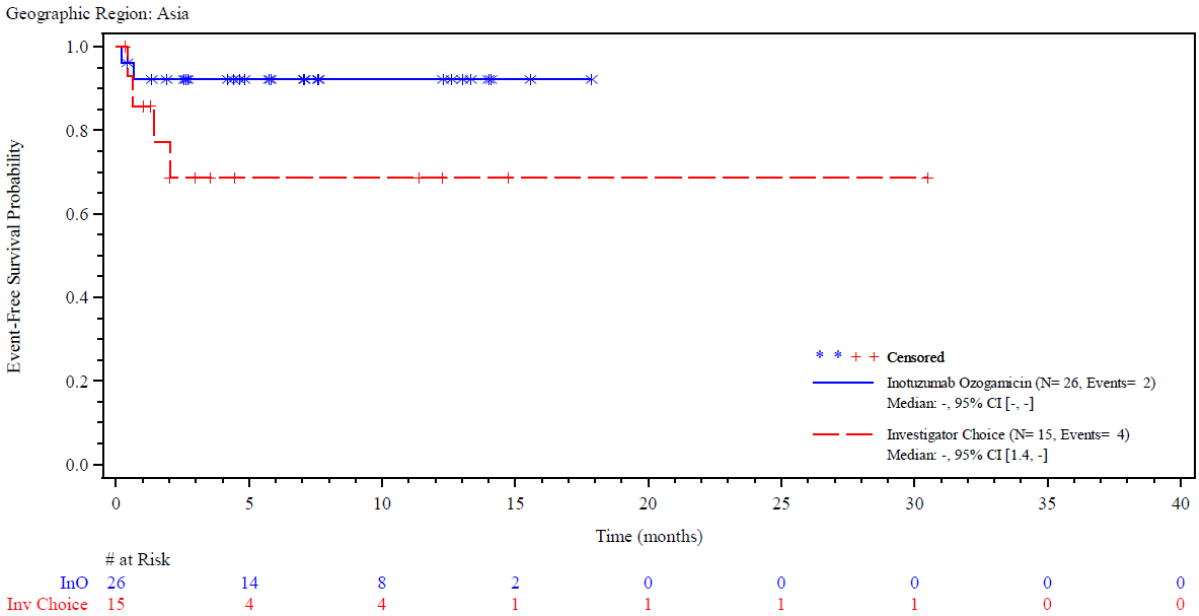


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

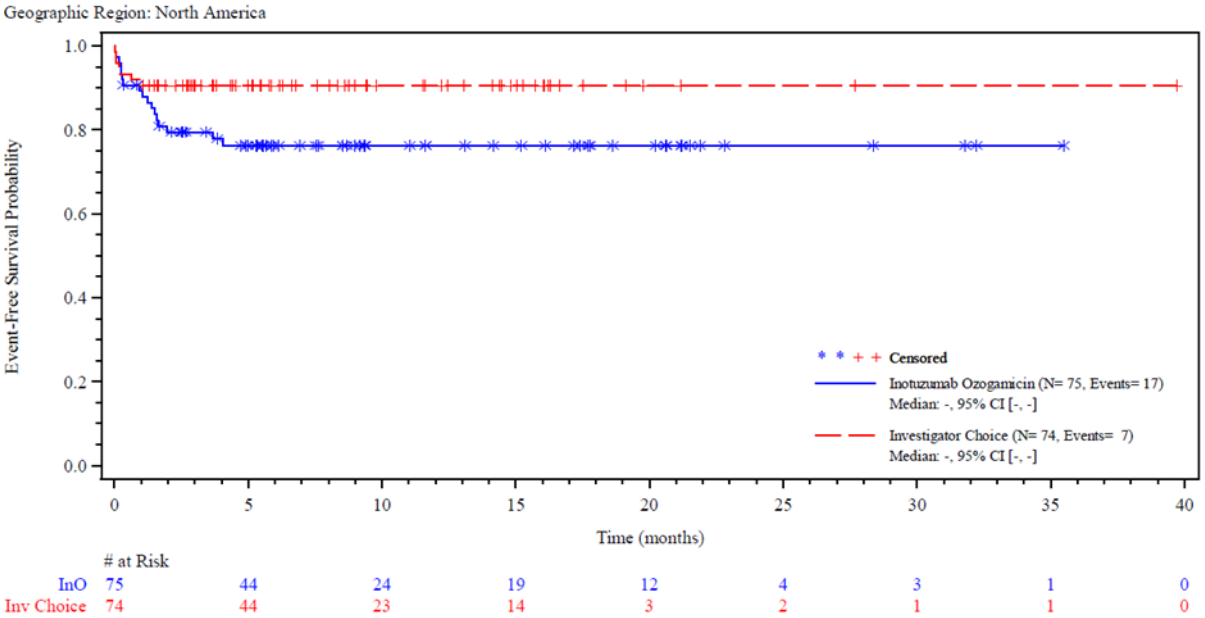


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

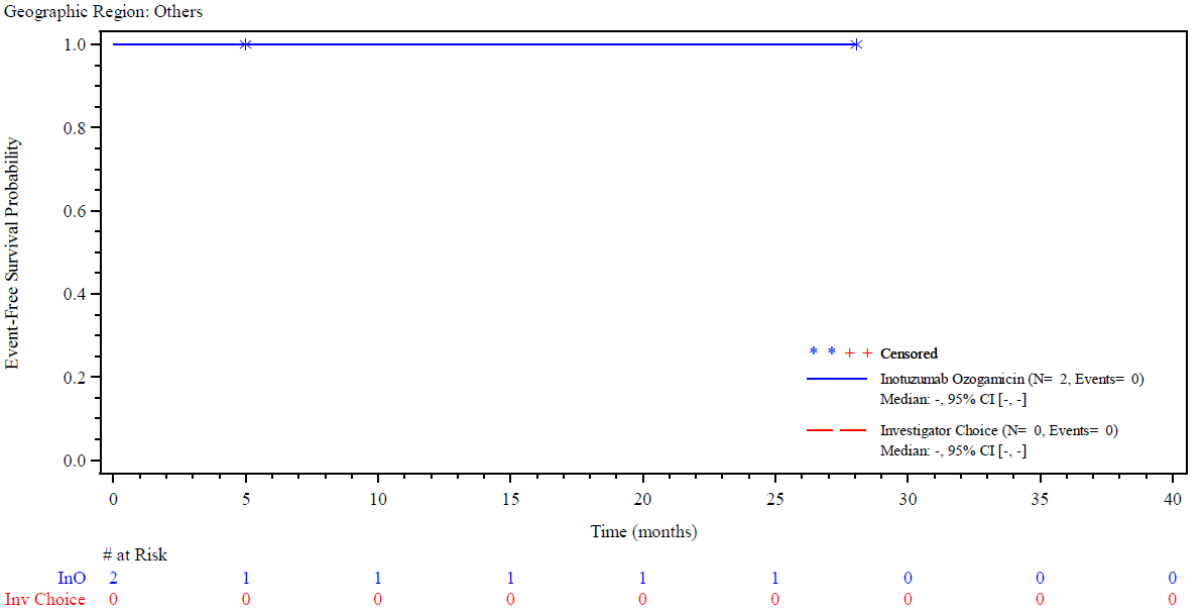


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

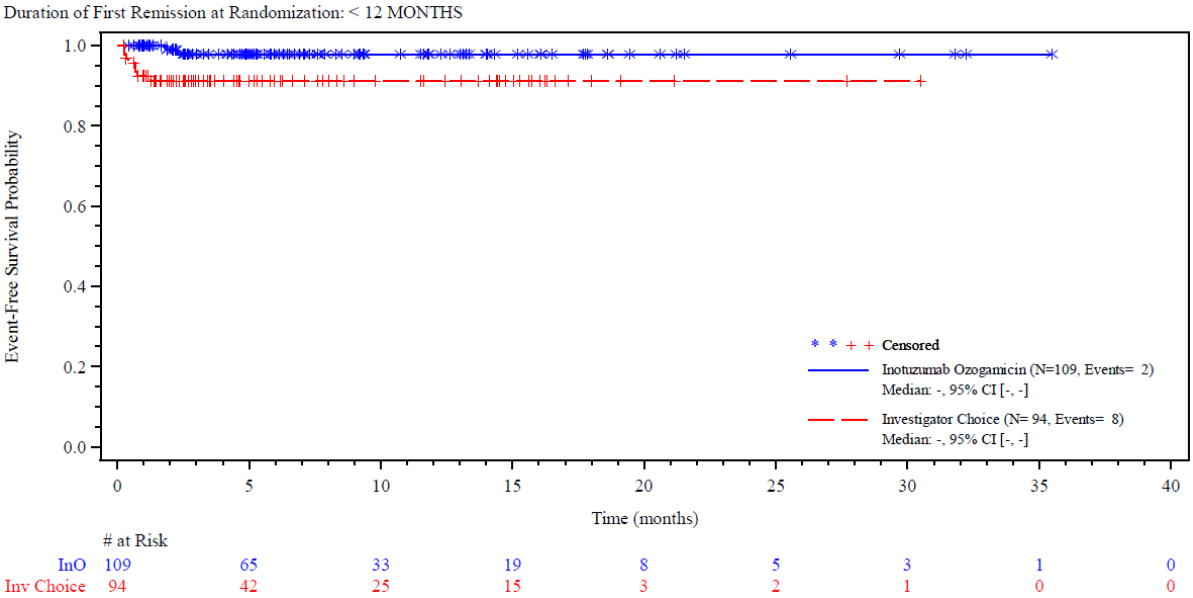


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

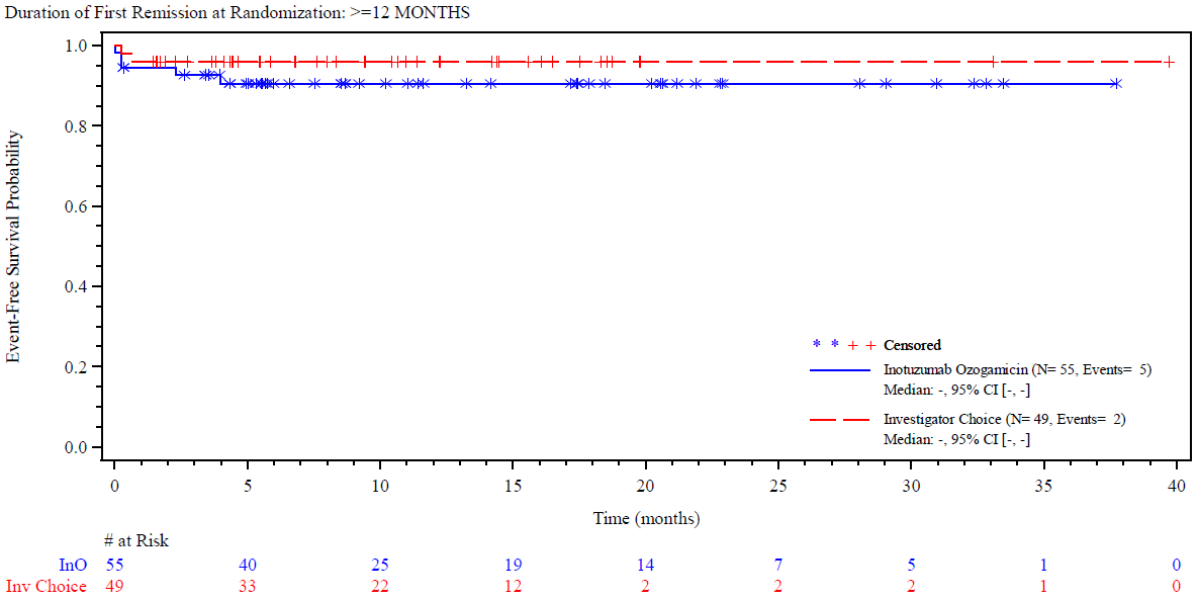


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse nach SOC *Erkrankungen des Nervensystems*, CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle (71)

Sensitivitätsanalysen Nebenwirkungen

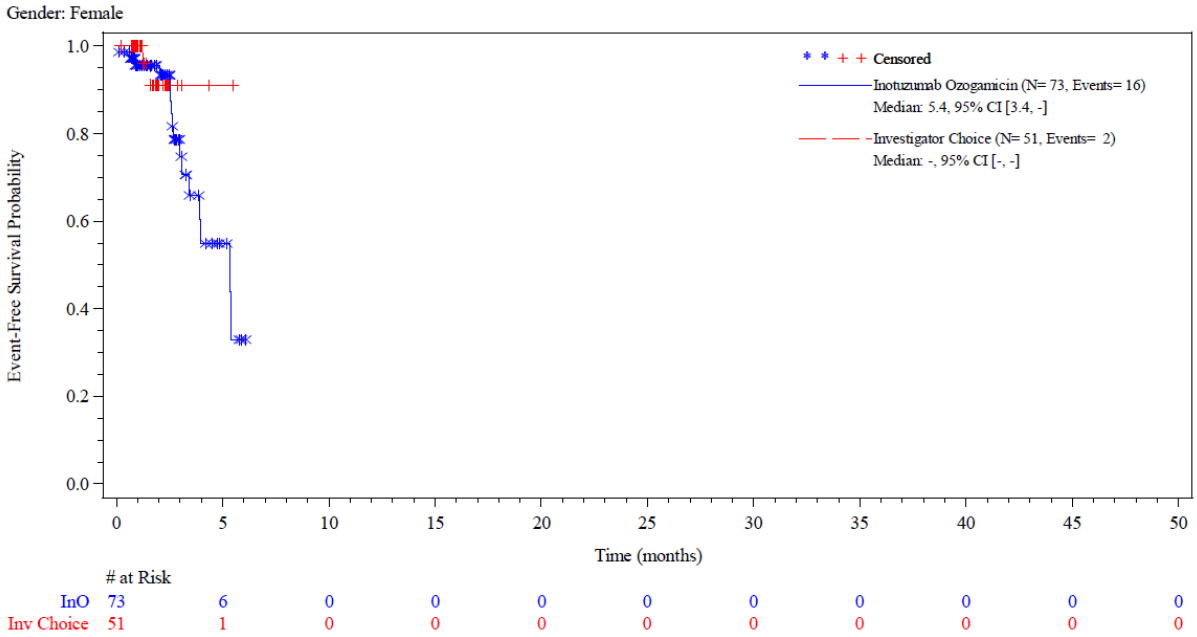


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *weiblich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

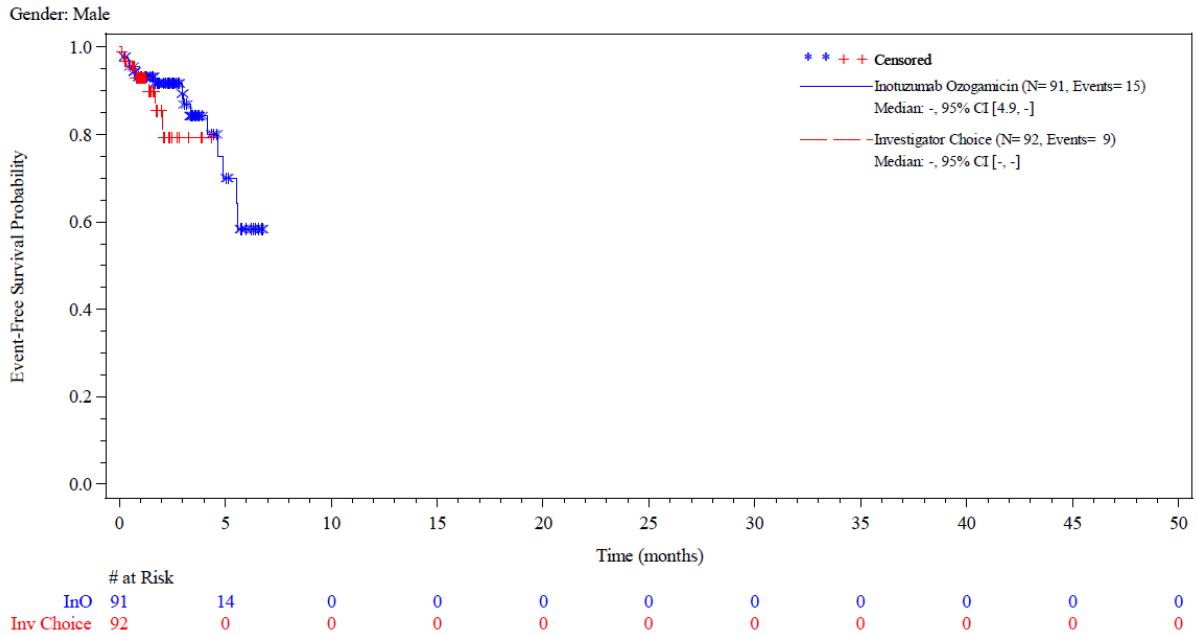


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *männlich* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

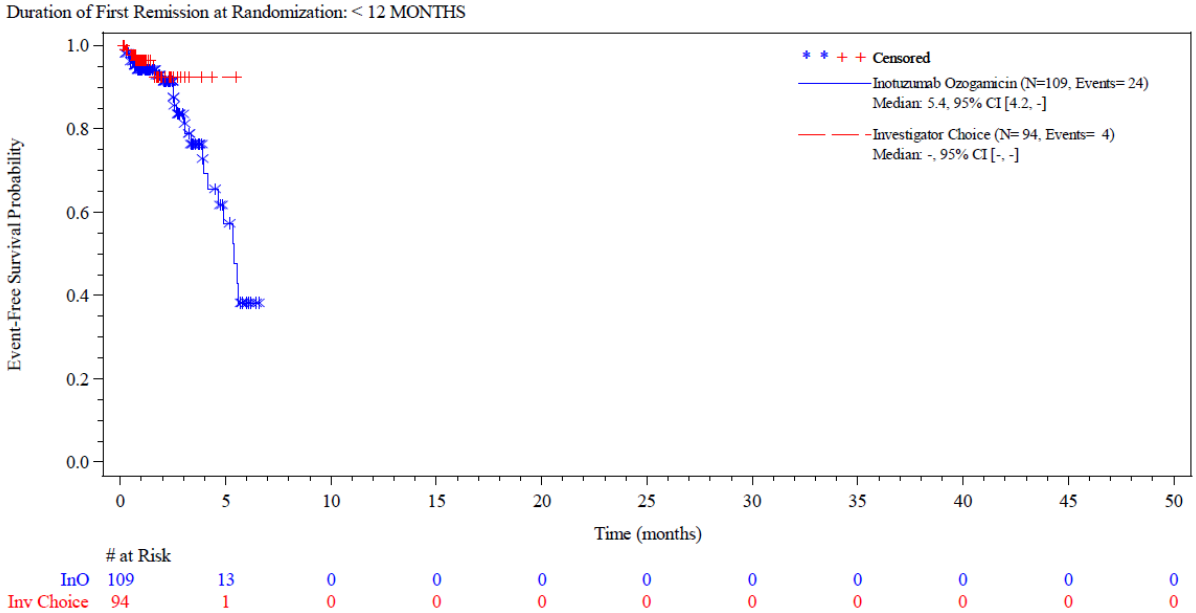


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

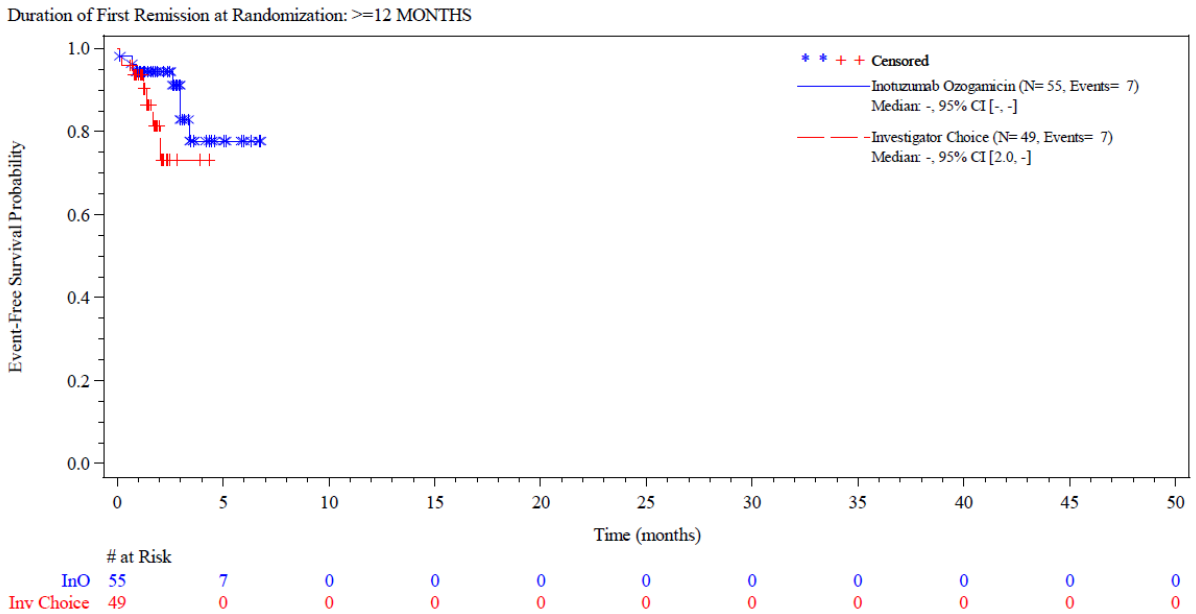


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Kurve UE, die zum Therapieabbruch führen, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

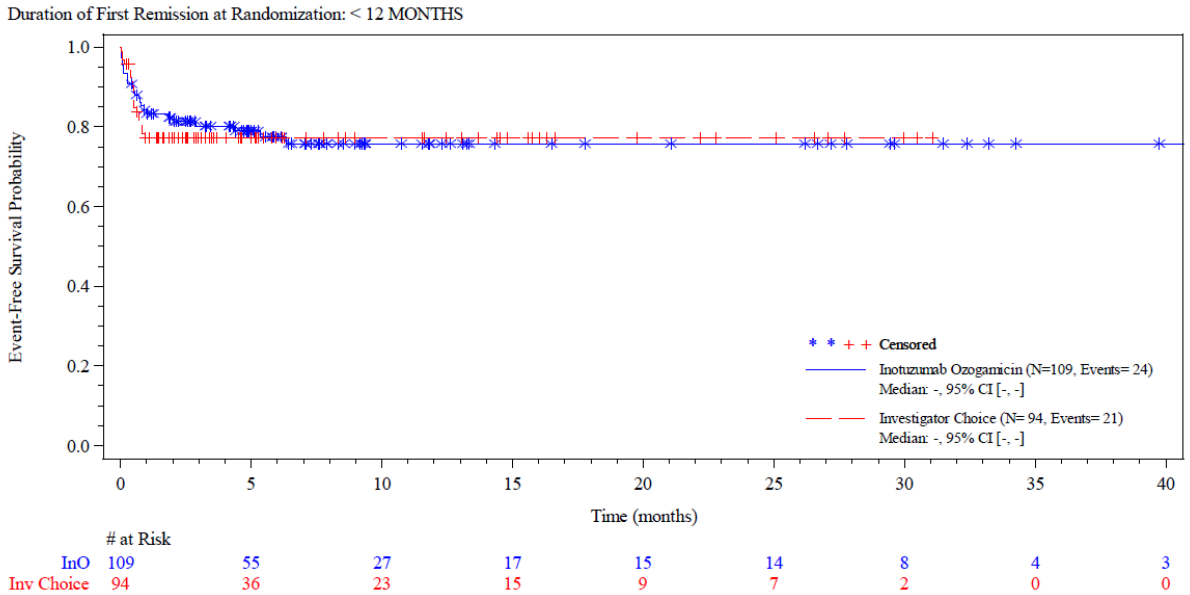


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

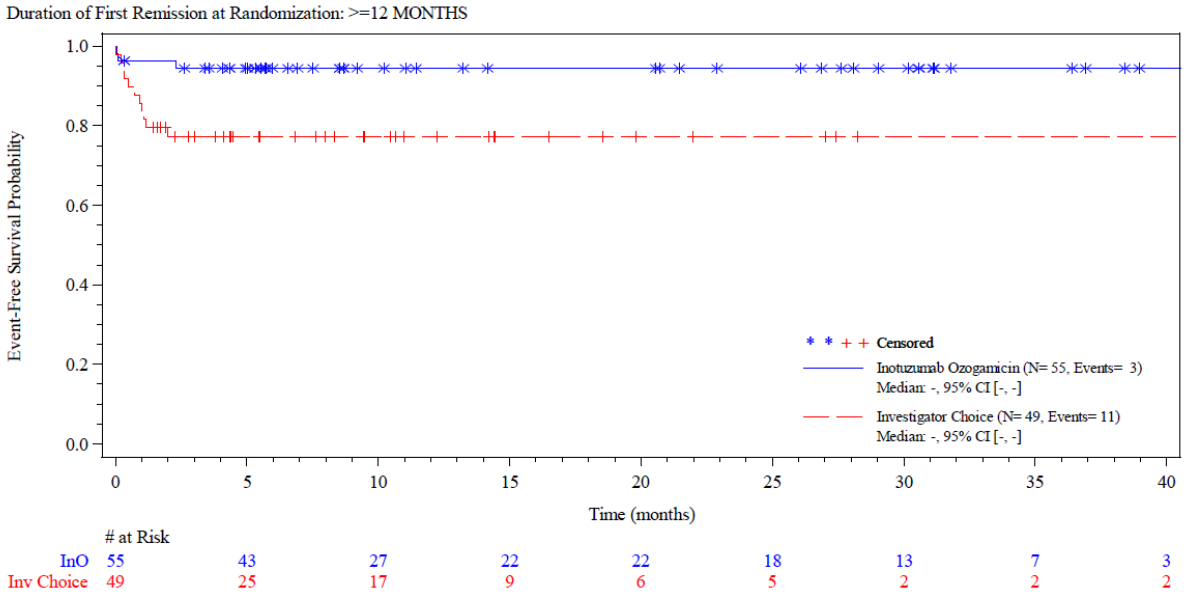


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

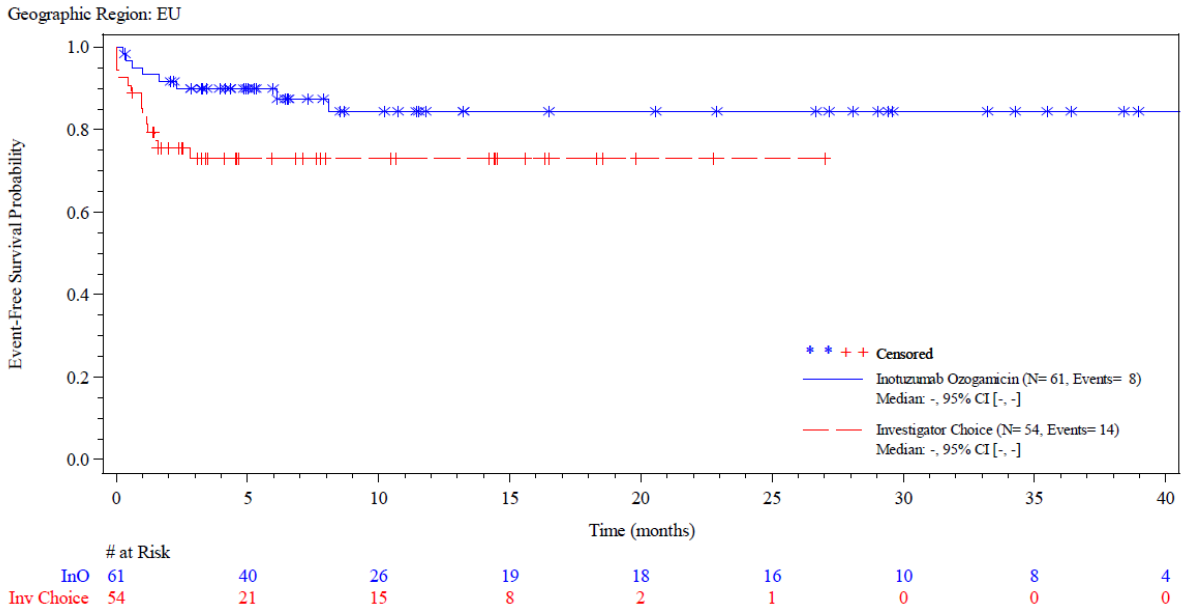


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Europa* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

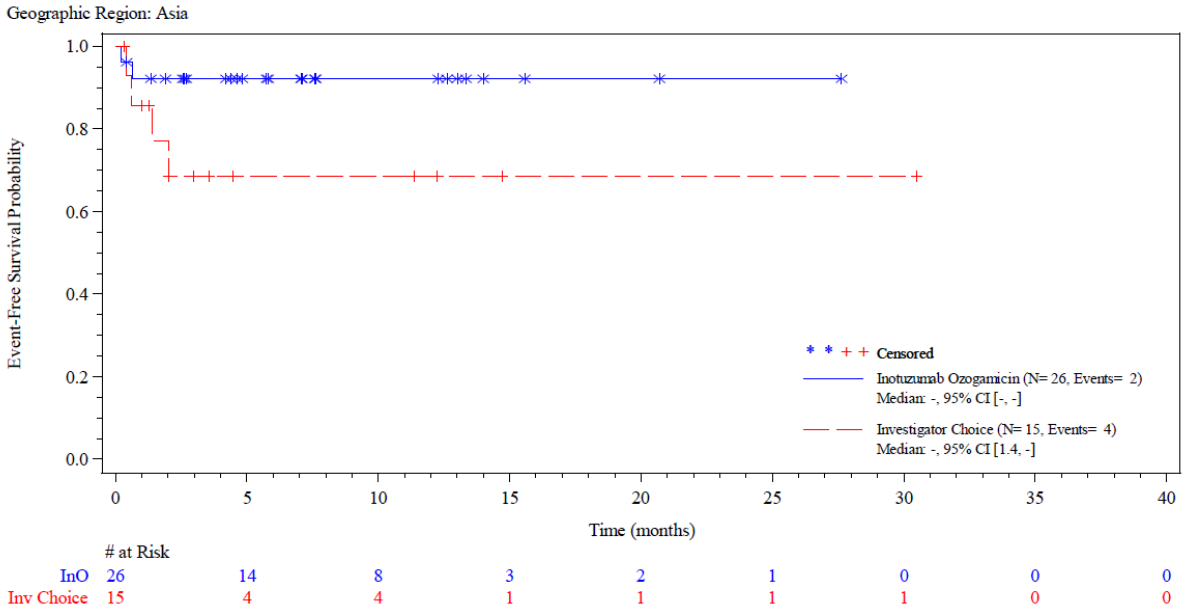


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Asien* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

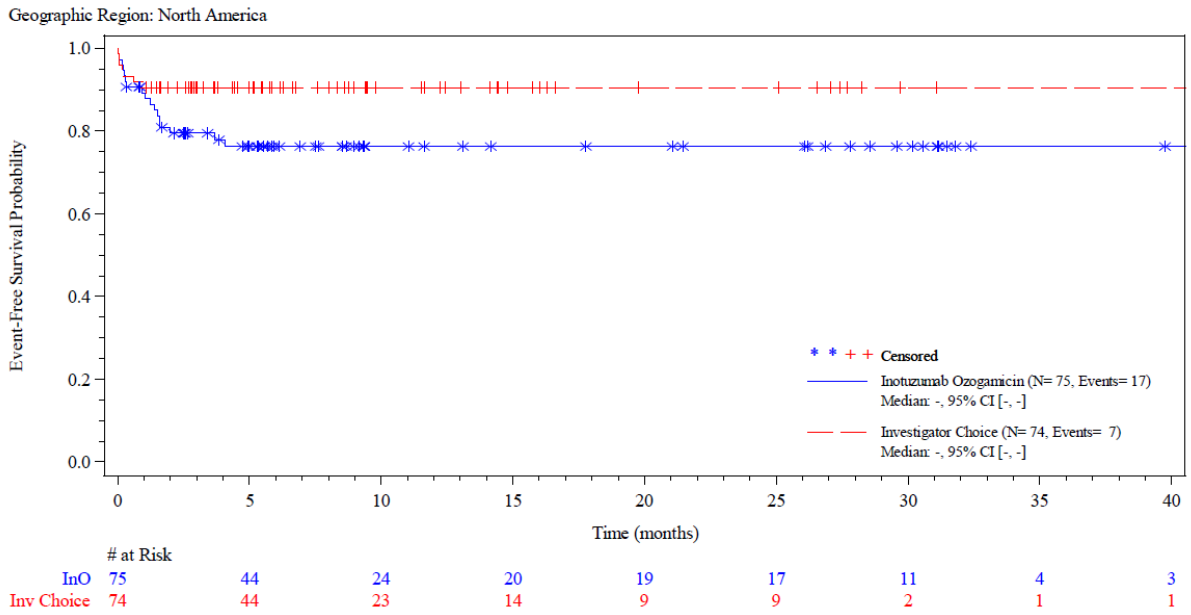


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Nordamerika* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

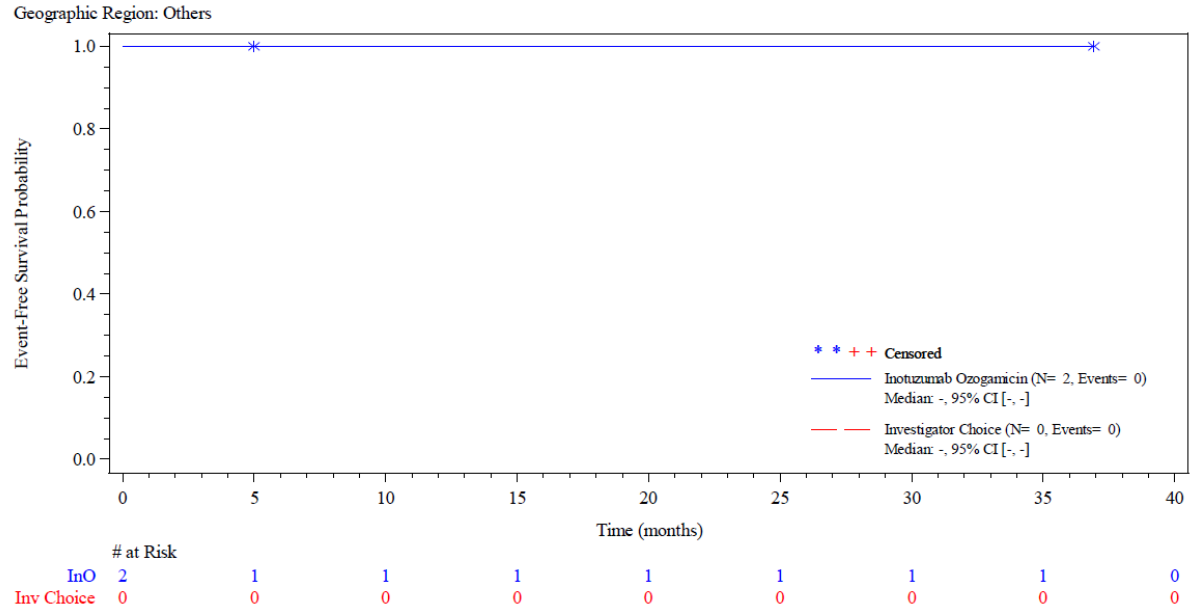


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* CTCAE Grad ≥ 3, *Andere* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

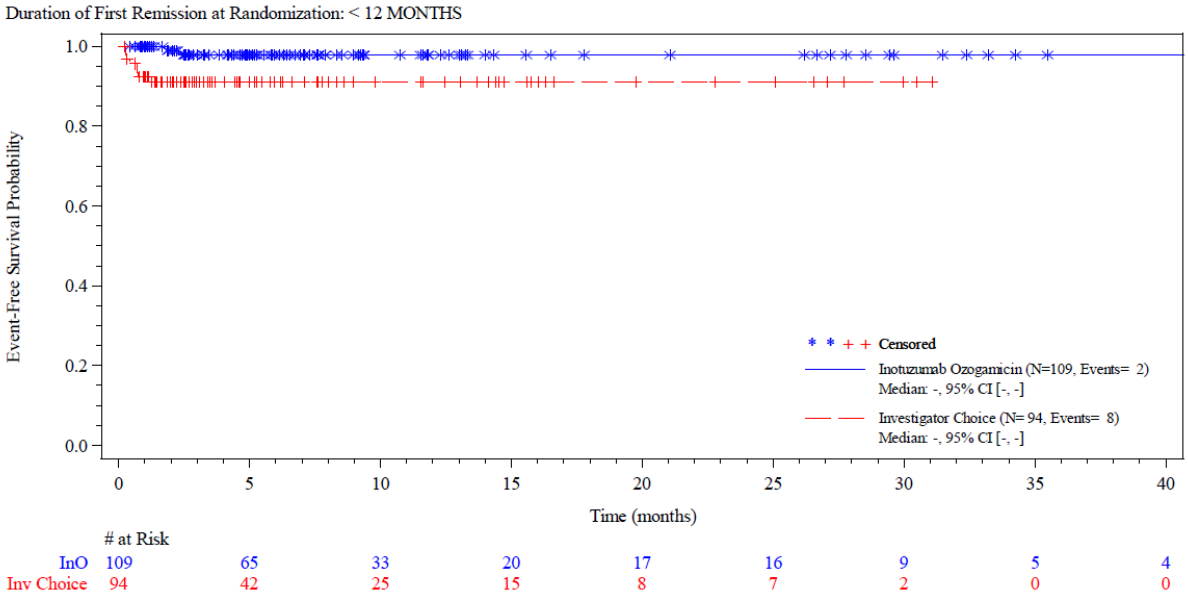


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission < 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

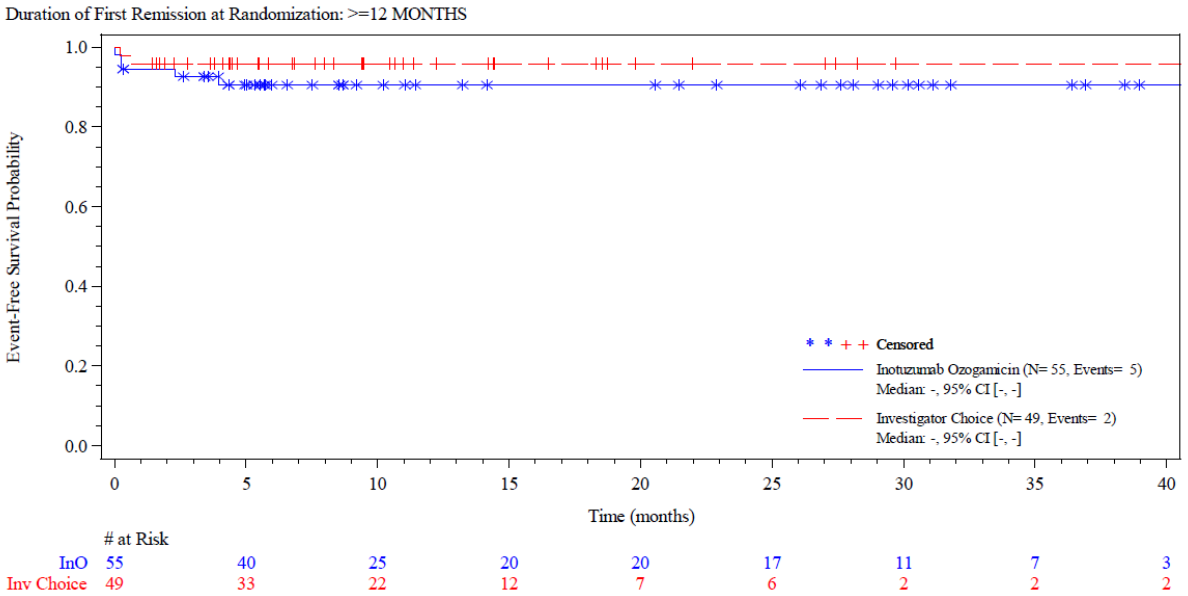


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Kurve UE von besonderem Interesse SOC *Erkrankungen des Nervensystems* CTCAE Grad ≥ 3, *Dauer der ersten Remission ≥ 12 Monate* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Datenschnitt 04.01.2017 (Sensitivitätsanalyse)

Quelle: (69)

Schlussfolgerung Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS (sowohl für den Datenschnitt zum 08.03.2017, als auch zum 04.01.2017) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation.

Bei der Auswertung der Endpunkte zu den Nutzendimensionen *Morbidität* und *Nebenwirkungen* zeigt sich bei insgesamt neun Interaktionstests ein Beleg für eine Effektmodifikation. Für die Mehrzahl der patientenrelevanten Endpunkte, für die mittels Interaktionstest ein Beleg für eine Effektmodifikation gezeigt wird, ist jedoch nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenparameter *Alter*, *Geschlecht*, *Dauer der ersten Remission*, *Region* oder *Ph-Status* auszugehen. Dies zeigt sich auch darin, dass eine Effektmodifikation nicht für eine Subgruppe konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg beobachtet werden konnte.

Inotuzumab Ozogamicin ist sowohl für Ph^- als auch Ph^+ B-Vorläufer ALL-Patienten zugelassen (85). Auf Basis der Subgruppenanalysen zum Ph-Status zeigt sich keine maßgebliche Modifikation hinsichtlich des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin. Dies bedeutet, dass sowohl Ph^- als auch Ph^+ Patienten von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin in gleichem Maße profitieren.

In Anbetracht der Anzahl durchgeführter Interaktionstests für die Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* ist die Anzahl tatsächlicher Belege für eine Effektmodifikation geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen (0,7 = 14 x 0,05 pro Subgruppe zu jedem Endpunkt). Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Hinsichtlich der Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigte sich jedoch für den Endpunkt UE von besonderem Interesse in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen CTCAE Grad ≥ 3*, dass bei einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit einer ersten Remissionsdauer von mehr als 12 Monaten statistisch signifikant weniger Ereignisse über den Behandlungszeitraum auftreten als im Kontrollarm. Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems CTCAE Grad ≥ 3* zeigt eine Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten, deren erste Remission weniger als 12 Monate andauerte, statistisch signifikant weniger Ereignisse über den Behandlungszeitraum als im Kontrollarm.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen finden sich auch für den Endpunkt UE von besonderem Interesse SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CTCAE Grad ≥ 3* bezüglich des Subgruppen-Parameters Region. Es ist dennoch nicht davon auszugehen, dass diese Einzelergebnisse den Gesamteffekt beeinflussen.

Im Rahmen der Nebenwirkungen werden 42 Endpunkte betrachtet. Somit ergibt sich in der Kategorie *Beleg* eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 2,1 (= 42 x 0,05) Interaktionstests pro Subgruppe. Damit liegt die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl der zufällig zu erwartenden Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher, trotz teilweise statistisch signifikanter Effekte, nicht ausgegangen werden.

Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent ist.

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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie INO-VATE ALL.

Die INO-VATE ALL-Studie ist eine offene, randomisierte, multizentrische, internationale und kontrollierte Phase-III Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei erwachsenen Patienten (>18 Jahre) mit r/r B-Vorläufer ALL untersucht wurde. In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten dem Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) oder dem Kontrollarm (Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes) in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als *niedrig* eingestuft.

Als patientenrelevante Nutzendimensionen wurden *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* betrachtet. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden hauptsächlich Ereigniszeit-Analysen für die Bewertung des Behandlungseffektes herangezogen.

Mortalität

OS

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin 7,7 Monate und bei Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes 6,7 Monate. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI: 0,770 (0,599 - 0,990); p = 0,0407]. Nach zwei Jahren waren 22,6 % (95%-KI: 15,8 - 30,0) der Patienten des Interventionsarms verglichen mit 9,6 % (95%-KI: 4,8 - 16,3) der Patienten des Kontrollarms noch am Leben (82)(Tabelle 14.2.2).

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse. Die OS-Analyse zum Datenschnitt 04.01.2017 unterstützt die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 08.03.2016, wobei das mediane Gesamtüberleben bei einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin weiterhin 7,7 Monate beträgt, bei einer Behandlung mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes nur noch 6,2 Monate. Das geschätzte 2-Jahres-Gesamtüberleben beläuft sich für Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms auf 22,8 % (95 %-KI: 16,7 - 29,6) und für Patienten des Kontrollarms auf 10,0 % (95 %-KI: 5,7 - 15,5) (83). Die Sensitivitätsanalyse des OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,686 (0,520 - 0,906); p = 0,0075]. Durch die Landmark-Analyse ab 12 Monaten wird deutlich, dass speziell im späteren Verlauf Patienten von Inotuzumab Ozogamicin profitieren, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zeigt [HR (95 %-KI): 0,356 (0,179 - 0,711); p = 0,0023]. Bezüglich der RMST-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [RMST-Differenz (95 %-KI): 3,93 (1,2 - 6,65); p = 0,0046]. Die mittlere Lebenserwartung während des Beobachtungszeitraums beträgt für Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 13,9 Monate und für Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden 9,9 Monate (Tabelle 4-25).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass für den Endpunkt OS nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Alter*, *Geschlecht*, *Region*, *Dauer der ersten Remission*, *Salvage-Therapie*, und *Ph-Status* auszugehen ist. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent ist.

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Nutzendimension *Mortalität* als die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Morbidität

Komplette Remissionsrate

Der Anteil an Patienten mit einer CR/CRi nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beläuft sich auf 73,2 % im Vergleich zu 30,9 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,422 (0,324 - 0,521); p < 0,0001]. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in den Einzelauswertungen von CR und CRi. Patienten im Interventionsarm erreichten statistisch signifikant häufiger eine CR wie auch eine CRi im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm [CR: ARR (95 %-KI): 0,173 (0,083 - 0,264); p = 0,0002; CRi: ARR (95 %-KI): 0,249 (0,156 - 0,342); p < 0,0001].

Analysen zur Dauer der Remission (wobei Patienten, die keine Remission erreichten mit einer Dauer von „0“ in die Analyse eingehen), zeigen, dass Patienten des Inotuzumab Ozogamicin-Arms deutlich länger in Remission sind [Median (95 %-KI): 5,3 (4,2 - 7,0)], als Patienten des Kontrollarms [Median (95 %-KI): 3,6 (2,9 - 5,2)]. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,597 (0,400 - 0,890); p = 0,0104]. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Analyse zur Dauer der Remission, wenn nur Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben in die Analyse eingehen. Das Ansprechen ist nicht nur länger anhaltend, die Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm erreichen eine komplette Remission auch schnell [im Median nach 1,4 Monaten (95 %-KI: 1,0 - 1,6)]. Dieser Unterschied ist im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 3,416 (2,439 - 4,785); p < 0,0001]. Dies trifft sowohl für Patienten zu, die vor Studienbeginn als refraktär eingestuft wurden, als auch für Patienten, die als rezidiviert galten (Tabelle 4-30).

Es ist davon auszugehen, dass die Progredienz der Erkrankung bei Patienten, die sich in einer Remission befinden, langsamer verläuft als bei Patienten, die nicht auf eine Therapie angesprochen haben. Diese Annahme wird in der INO-VATE ALL-Studie durch die Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) bestätigt. Bezüglich der Ereigniszeit-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (97,5 %-KI): 0,452 (0,336 - 0,609); p < 0,0001]. Das mediane PFS ist im Inotuzumab Ozogamicin-Arm fast dreimal so hoch wie das des Kontrollarms (5,0 vs. 1,8 Monate) (82).

MRD-Negativitätsrate

Die Auswertung der MRD-Negativität erfolgt auf Basis der Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beträgt 76,7 % im Vergleich zu 38,0 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,394 (0,240 - 0,547); p < 0,0001]. Dadurch erreichen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm deutlich mehr Patienten eine MRD-Negativität als im Kontrollarm.

Die Sensitivitätsanalyse dieses Endpunktes, welche die gesamte ITT-Population als Bezugsgröße heranzieht, bestätigt die Primäranalyse. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beträgt 59,1 % im Vergleich zu 14,2 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [ARR (95 %-KI): 0,447 (0,355 - 0,539); p < 0,001]. Der Effekt ist somit über die gewählten Populationen hinweg konsistent zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin.

Direkte HSZT-Rate

Die Auswertung der direkten HSZT-Rate erfolgt basierend auf der ITT-Population. Der Anteil an Patienten, die nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin aber vor einer Post-Induktionstherapie eine HSZT erhalten, beläuft sich auf 43,3 % (71 Patienten) im Vergleich zu 11,1 % (18 Patienten) nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [ARR (95 %-KI): 0,321 (0,233 - 0,409); p < 0,0001]. Die Ergebnisse zum Datenschnitt 04.01.2017 bestätigen die Ereignisse der Primäranalyse (Tabelle 4-38).

Die Ereigniszeit-Analyse bezüglich der Zeit bis zum Erhalt einer HSZT ab Randomisierung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 2,756 (1,634 - 4,649); p < 0,0001]. Die frühe Trennung der Kaplan-Meier-Kurven verdeutlicht, dass nicht nur eine höhere Anzahl von Patienten unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin einer HSZT zugeführt wird, sondern diese Patienten eine HSZT auch schneller nach Therapieende erhalten als Patienten mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen auf keiner Symptomskala statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies trifft sowohl für die Hauptanalyse mit einer MID von 10, als auch für die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 5 zu.

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Symptomenskalen zeigt sich in der MMRM-Analyse für das Symptom *Appetitlosigkeit* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [MWD (95 %-KI): -8,7 (-16,0 - (-1,4)); p = 0,0193]. Die Beurteilung der klinischen Relevanz kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, da Angaben, wann Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen klinische Relevanz erreichen, nicht vorliegen. Hinsichtlich der anderen Symptomskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

In den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 Punkte der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die naiven Verschlechterungsraten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm numerisch größer sind, als im Kontrollarm.

Es zeigt sich jedoch in der Sensitivitätsanalyse mit einer MID von 12 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,438 (0,217 - 0,883); p = 0,0178). Anhand der Kaplan-Meier Kurven ist auch bei einer MID von 7 oder 10 der positive Trend des Inotuzumab Ozogamicin-Arms im Vergleich zum Kontrollarm ersichtlich (Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-29).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass für die Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Alter*, *Geschlecht*, *Region*, *Dauer der ersten Remission*, *Salvage-Therapie*, und *Ph-Status* auszugehen ist. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent ist.

Bezüglich der EQ-5D VAS zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt insgesamt eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Nutzendimension *Morbidität* als die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigen weder bezüglich der Funktionsskalen, noch des globalen Gesundheitsstatus oder der finanziellen Schwierigkeiten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies trifft sowohl für die Hauptanalyse mit einer MID von 10, als auch für die Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 5 zu. Die Ergebnisse der Funktionsskalen zeigen jedoch numerische Vorteile zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin - es dauert im Mittel länger bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität unter Inotuzumab Ozogamicin-Therapie als unter Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes - wobei die Funktionsskala *Körperliche Funktion* (MID 10) nur einen minimalen Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zeigt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen, dass für die Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Alter*, *Geschlecht*, *Region*, *Dauer der ersten Remission*, *Salvage-Therapie*, und *Ph-Status* auszugehen ist. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent ist.

Bezüglich der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigen sich in der MMRM-Analyse für die Subskalen *Körperliche Funktion*, *Rollenfunktion* und *soziale Funktion* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin.

Die Beurteilung der klinischen Relevanz kann an dieser Stelle nicht vorgenommen werden, da Angaben, wann Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen klinische Relevanz erreichen, nicht vorliegen.

Hinsichtlich der anderen Funktionsskalen, des globalen Gesundheitsstatus und der finanziellen Schwierigkeiten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit: Die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes keinen Unterschied hinsichtlich des Erhalts der *Lebensqualität.*

Nebenwirkungen

SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen

Bezüglich der UE CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich anhand der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI): 0,746 (0,587 - 0,947]; p = 0,0141]. Für die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

UE von besonderem Interesse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch anhand der Ereigniszeit-Analysen für die UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5* und *Hospitalisierungen* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 0,396 (0,273 - 0,576); p < 0,0001 und HR (95 %-KI): 0,645 (0,503 - 0,827); p < 0,0001]. Für die UE *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5* und *potenzielle Hy's Law Fälle* ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich des UE *Potenzielle VOD/SOS-Fälle* zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 20,471 (2,712 - 154,52); p < 0,0001]. Von den 22 potenziellen VOD/SOS-Fällen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm wurden fünf Fälle während der Behandlungsphase (ohne den Erhalt einer HSZT) von den Prüfärzten berichtet, wovon drei Fälle durch das unabhängige HEAB je als ein möglicher, ein wahrscheinlicher und ein eindeutiger VOD/SOS-Fall klassifiziert wurden. Die zwei weiteren Fälle wurden als intrahepatische Cholestase bewertet (82).

Die weiteren 17 potenziellen VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm traten nach der Durchführung einer HSZT auf. Von diesen Fällen klassifizierte das HEAB 16 Ereignisse als mögliche (3 Patienten), wahrscheinliche (7 Patienten) und eindeutige (6 Patienten) VOD/SOS-Fälle.

Ein Fall wurde entgegen der Meldung des Prüfarztes vom HEAB nicht als VOD/SOS, sondern als noduläre regenerative Hyperplasie bewertet. Darüber hinaus entschied das HEAB in zwei Fällen von Aszites und in einem Fall von Multiorganversagen aufgrund einer HHV6-Infektion, dass diese drei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit und entgegen der Einschätzung der Prüfärzte, ein VOD/SOS-Ereignis aufwiesen (82). Insgesamt ändert sich die Gesamtfallzahl der VOD/SOS durch die Einschätzung des HEAB nicht (weiterhin 22 potenzielle VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm).

Fünf der 22 Patienten mit einem potenziellen VOD/SOS-Ereignis verstarben nach dem Erhalt einer HSZT. In diesen fünf Fällen wird der Tod der Patienten mit dem Ereignis VOD/SOS assoziiert.

Um Einfluss- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von VOD/SOS zu untersuchen, wurden im Rahmen der INO-VATE ALL-Studie Univariat- und Multivariat-Analysen hierzu durchgeführt. Als wesentliche, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von VOD/SOS assoziierte Faktoren, wurden HSZT Konditionierungs-Regime (gleichzeitige Gabe von zwei Alkylanzien oder Busulfan) und das Alter (≥ 55 Jahre) identifiziert (81).

UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3

Bezüglich der UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich für die SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin [HR (95 %-KI): 2,280 (1,099 - 4,730); p = 0,0230]. Hingegen zeigt sich aber in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ein statistisch signifikanter Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm [HR (95 %-KI: 0,382 (0,266 - 0,550); p < 0,0001 und HR (95 %-KI: 0,738 (0,574 - 0,948); p = 0,0167]. In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigt Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien (82).

Bezüglich der anderen SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

UE von besonderem Interesse gemäß Preferred Terms der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit einem CTCAE Grad ≥ 3

Bezüglich der UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* mit einem CTCAE Grad ≥ 3, zeigen sich sowohl in den naiven Raten, als auch in den Ergebniszeit-Analysen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit: Die VOD/SOS-Fälle treten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm zwar statistisch signifikant häufiger auf als im Kontroll-Arm und damit einhergehend auch die Anzahl von UE in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen*, demgegenüber stehen aber statistisch signifikante Vorteile von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin bezüglich der UE CTCAE Grad ≥ 3, statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5*, der *Hospitalisierungen* sowie in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*. In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigt Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien, welche maßgeblich zur beeinträchtigenden Symptomatik der ALL beitragen.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigt, dass nicht von Zusatznutzen durch die Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes auszugehen ist.

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 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-84: 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>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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 4-86: 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**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-87: 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)**
<Studie 1>	

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 die übliche 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 4-88: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-89: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-90: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 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.***

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

Auf Basis des *Orphan Drug* Status gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt. Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerfO des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse an dieser Stelle zusammenfassend dargestellt.

Zur Quantifizierung des Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin wurde die randomisierte klinische Phase-III Zulassungsstudie INO-VATE ALL herangezogen (81, 82). Dabei handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib. Die INO-VATE ALL-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) bezüglich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (54, 81, 82) herangezogen und die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Modul 4A dargestellt. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen GCP-Standards (81, 82). Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie wird als *niedrig* bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden anhand von patientenrelevanten Endpunkten die in der AM-NutzenV festgelegten Nutzendimensionen *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (komplette Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate, direkte HSZT-Rate, krankheitsbedingte Symptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

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.

Bei Inotuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß der Anerkennung des *Orphan Drug* Status in der Europäischen Union vom 07. Juni 2013 (EU/3/13/1127) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (14) und wurde am 12.05.2017 bestätigt (15).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Inotuzumab Ozogamicin gilt durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 29. Juni 2017 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin quantifiziert werden.

Aufgrund des *Orphan Drug* Status wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin auf Basis der randomisierten klinischen Phase-III Zulassungsstudie INO-VATE ALL bestimmt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*, die im vorliegenden Modul 4A anhand verschiedener Endpunkte operationalisiert wurden. Dabei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- OS

Morbidität

- Komplette Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi)
- MRD-Negativitätsrate
- Direkte HSZT-Rate
- Bewertung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ C30
- Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Lebensqualitätsskala des krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30

Nebenwirkungen

- SUE
- UE CTCAE Grad ≥ 3
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
    - Potenzielle VOD/SOS-Fälle
    - Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5
    - Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5
    - Potenzielle Hy’s Law Fälle
    - Hospitalisierungen
    - UE vom besonderen Interesse CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC
        - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

    - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
    - Untersuchungen
    - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
    - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
    - Leber- und Gallenerkrankungen
    - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
    - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
    - Erkrankungen des Nervensystems
    - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen
    - Gefäßerkrankungen
    - Herzerkrankungen
    - Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
    - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
    - Psychiatrische Erkrankungen
    - Erkrankungen der Nieren und Harnwege
    - Augenerkrankungen
    - Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)
  - UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3
    - Krankheitsprogression
    - Pyrexie
    - Müdigkeit/Fatigue
    - Multiorganversagen
    - Schmerzen
    - Asthenie
    - Entzündungen der Schleimhäute
    - Katheter-assoziierte Infektionen
    - Brustschmerzen
    - Extravasation
    - Gangstörung
    - Hernien
    - Ödeme
    - periphere Ödeme
    - Xerose

Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-92 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt.

Die Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigten, dass der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent ist. Inotuzumab Ozogamicin ist sowohl für Ph^- als auch Ph^+ B-Vorläufer ALL-Patienten zugelassen (85). Auf Basis der Subgruppenanalysen zum Ph-Status zeigt sich keine maßgebliche Modifikation hinsichtlich des Behandlungseffektes von Inotuzumab Ozogamicin. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-92: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
OS[c]	HR [95 %-KI]: 0,770 [0,599 - 0,990]; p = 0,0407	**beträchtlicher Zusatznutzen**
Morbidität		
CR/CRi-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 6,096 [3,755 - 9,898] RR[d][95%-KI]: 2,364 [1,846 - 3,029] ARR[e] [95%-KI]: 0,422 [0,324 - 0,521]; p < 0,0001	**erheblicher Zusatznutzen**
CR-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 2,710 [1,577 - 4,657] RR[d] [95%-KI]: 2,079 [1,383 - 3,126] ARR[e] [95%-KI]: 0,173 [0,083 - 0,264]; p = 0,0002	
CRi-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 3,771 [2,212 - 6,429] RR[d] [95%-KI]: 2,672 [1,769 - 4,037] ARR[e] [95%-KI]: 0,249 [0,156 - 0,342]; p < 0,0001	
MRD-Negativitätsrate[f]	OR[d] [95%-KI]: 5,680 [2,707 - 10] RR[d] [95%-KI]: 2,046 [1,412 - 2,964] ARR[e] [95%-KI]: 0,394 [0,240 - 0,547]; p < 0,0001	
Direkte HSZT-Rate[c]	OR[d] [95%-KI]: 6,913 [3,761 - 12,704] RR[d] [95%-KI]: 3,884 [2,451 - 6,153] ARR[e] [95%-KI]: 0,321 [0,233 - 0,409]; p < 0,0001	
Krankheitsbedingte Symptomatik (EORTC QLQ-C30)[g,h]		
Müdigkeit/Fatigue	HR [95 %-KI]: 0,707 [0,460 - 1,087]; p = 0,1109	**kein Zusatznutzen belegt**
Übelkeit/Erbrechen	HR [95 %-KI]: 1,276 [0,717 - 2,271]; p = 0,4032	
Schmerzen	HR [95 %-KI]: 0,900 [0,540 - 1,500]; p = 0,6837	
Dyspnoe	HR [95 %-KI]: 0,749 [0,402 - 1,396]; p = 0,3606	
Schlaflosigkeit	HR [95 %-KI]: 1,072 [0,603 - 1,907]; p = 0,8123	
Appetitlosigkeit	HR [95 %-KI]: 0,637 [0,390 - 1,040]; p = 0,0678	
Obstipation	HR [95 %-KI]: 1,284 [0,652 - 2,526]; p = 0,4658	
Diarrhö	HR [95 %-KI]: 0,560 [0,300 - 1,047]; p = 0,0638	
EQ-5D VAS (Gesundheitszustand)	MID 7 HR [95 %-KI]: 0,651 [0,381 - 1,111]; p = 0,1128	

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30[g,h]		
Globaler Gesundheitsstatus	HR [95 %-KI]: 0,837 [0,501 - 1,400]; p = 0,4962	**kein Zusatznutzen belegt**
Körperliche Funktion	HR [95 %-KI]: 0,784 [0,488 - 1,260]; p = 0,3118	
Rollenfunktion	HR [95 %-KI]: 0,679 [0,433 - 1,066]; p = 0,0889	
Emotionale Funktion	HR [95 %-KI]: 0,699 [0,377 - 1,293]; p = 0,2492	
Kognitive Funktion	HR [95 %-KI]: 0,800 [0,454 - 1,408]; p = 0,4358	
Soziale Funktion	HR [95 %-KI]: 0,786 [0,474 - 1,303]; p = 0,3465	
Finanzielle Schwierigkeiten	HR [95 %-KI]: 0,825 [0,447 - 1,524]; p = 0,5373	
Nebenwirkungen[i]		
SUE	HR [95%-KI]: 0,922 [0,671 - 1,268]; p = 0,6181	**kein Zusatznutzen belegt**
UE CTCAE Grad ≥ 3	HR [95%-KI]: 0,756 [0,596 - 0,960]; p = 0,0141	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR [95%-KI]: 0,898 [0,429 - 1,880]; p = 0,7760	
UE von besonderem Interesse		
Potenzielle VOD/SOS-Fälle	HR [95%-KI]: 20,471 [2,712 - 154,52]; p < 0,0001	**kein Zusatznutzen belegt**
Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5	HR [95%-KI]: 0,401 [0,276 - 0,582]; p < 0,0001	
Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5	HR [95%-KI]: 0,701 [0,214 - 2,298]; p = 0,5550	
Potenzielle Hy's Law Fälle	HR [95%-KI]: 0,535 [0,118 - 2,427]; p = 0,4102	
Hospitalisierungen	HR [95%-KI]: 0,689 [0,537 - 0,882]; p < 0,0001	
UE von besonderem Interesse nach SOC, CTCAE Grad ≥ 3		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR [95%-KI]: 0,748 [0,582 - 0,961]; p = 0,0167	**kein Zusatznutzen belegt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR [95%-KI]: 0,385 [0,267 - 0,554]; p < 0,0001	
Untersuchungen	HR [95%-KI]: 1,272 [0,817 - 1,979]; p = 0,2833	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR [95%-KI]: 0,704 [0,421 - 1,176]; p = 0,1763	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR [95%-KI]: 0,884 [0,513 - 1,525]; p = 0,6571	

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Leber- und Gallenerkrankungen	HR [95%-KI]: 2,278 [1,098 - 4,725]; p = 0,0230	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	HR [95%-KI]: 1,605 [0,770 - 3,345]; p = 0,2015	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR [95%-KI]: 0,464 [0,202 - 1,064]; p = 0,0634	
Erkrankungen des Nervensystems	HR [95%-KI]: 0,561 [0,213 - 1,479]; p = 0,2365	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	HR [95%-KI]: 1,919 [0,590 - 6,235]; p = 0,2699	
Gefäßerkrankungen	HR [95%-KI]: 0,420 [0,126 - 1,399]; p = 0,1449	
Herzerkrankungen	HR [95%-KI]: 2,820 [0,564 - 14,094]; p = 0,1875	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	HR [95%-KI]: 0,350 [0,068 - 1,804]; p = 0,1890	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR [95%-KI]: 0,429 [0,07 - 2,348]; p = 0,3151	
Psychiatrische Erkrankungen	HR [95%-KI]: 0,860 [0,121 - 6,132]; p = 0,8802	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	HR [95%-KI]: 0,952 [0,133 - 6,836]; p = 0,9612	
Augenerkrankungen	HR [95%-KI]: 0,416 [0,037 - 4,615]; p = 0,4610	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)	HR [95%-KI]: 0,000000264 [0,000 - n. e.]; p = 0,3465	
UE von besonderem Interesse gemäß *Preferred Terms* der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, CTCAE Grad ≥ 3		
Siehe Tabelle 4-65	Keine statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen	**kein Zusatznutzen belegt**

Quellen: (66, 71, 72, 74)

Datenschnitt: 08.03.2016

a: Die Berechnung des HR basiert auf dem *Cox Proportional Hazard*-Modell stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate), des *Salvage*-Status (*Salvage* 1/2) sowie des Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre/≥ 55 Jahre). Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den *Log-Rank*-Test ermittelt
b: Jedem Patienten wurde vor der Randomisierung eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Dieses Regime durfte nach der Randomisierung nicht mehr geändert werden. Patienten des Kontrollarms haben eines der folgenden drei Chemotherapie-Regime erhalten: FLAG (Fludarabin, Cytarabin und G-CSF), MXN/Ara-C (Mitoxantron und Cytarabin) oder HIDAC (Hochdosis Cytarabin).
c: Analysen basieren auf der ITT-Population. Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert worden sind.
d: Werte > 1 des OR oder des RR zeigen einen Vorteil zugunsten der Intervention Inotuzumab Ozogamicin an.
e: RD < 0 = ARR. Der zugehörige zweiseitige p-Wert wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test ermittelt. Der p-Wert gilt für alle Werte der 4-Feldertafel.

Endpunkte INO-VATE ALL	**Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert[a]** (Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes[b])	**Ausmaß des Zusatznutzens**

f: Analysen basieren auf der ITT-Population. Die Population umfasst in diesem Fall alle Patienten, die eine CR oder CRi erreicht haben. Der MRD-Status wurde in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.
g: Die Analysen basieren auf der *PRO-Evaluable*-Population. Die *PRO-Evaluable*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Fragebogen zur *Baseline* und zu einem *Post-Baseline* Zeitpunkt beantwortet haben.
h: Es werden nur die Hauptanalysen mit einer MID von 10 in dieser Tabelle dargestellt.
i: Die Analysen basieren auf der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die zum Zeitpunkt der finalen Auswertung mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben

ARR: Absolute Risikoreduktion (*Absolute Risk Reduction*); CR: Komplette Remission (*Complete Remission*); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*Incomplete CR*); CR/CRi: Anzahl von Patienten mit CR oder CRi; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse* Events; EORTC QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire* C30 der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des *European Quality of Life -5 Dimensions-Fragebogens*; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: *Hazard Ratio*; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster klinisch relevanter Unterschied (*Minimal Important Difference*); MRD: Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); n. e.: Nicht auswertbar (*not evaluable*); OR: *Odds Ratio*; OS: Gesamtüberleben; PRO: *Patient-Reported Outcome*; RD: Risikodifferenz; RMST: *Restricted Means Survival Time*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venöse okklusive Leberkrankheit/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen aus der obenstehenden Tabelle 4-92 im Einzelnen diskutiert und ihr Ausmaß unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet. Das Ausmaß des Zusatznutzens der Endpunkte gilt für die Patientenpopulation mit Zusatznutzen, d. h. für erwachsene Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL.

Die r/r B-Vorläufer ALL ist eine sehr seltene und hochaggressive Erkrankung, die durch einen fulminanten Krankheitsverlauf und damit einhergehend durch eine sehr kurze Überlebenszeit der betroffenen Patienten gekennzeichnet ist (5, 18, 23, 26, 50, 60). Trotz optimierter Primärbehandlung beträgt derzeit das mediane Gesamtüberleben der Patienten in Rezidivtherapie lediglich etwa drei bis vier Monate mit einer sehr geringen 3-Jahres-Überlebensrate von etwa 30 % nach Erhalt einer HSZT und einer wesentlich geringeren Überlebensrate (kleiner 10 %) ohne Erhalt einer HSZT nach Salvage-Chemotherapie (41, 44). Hieraus folgt, dass für Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL durch den Erhalt einer HSZT ein wesentlicher Vorteil im Langzeitüberleben zu erreichen ist.

Die derzeit einzige potenziell kurative Therapieoption für die hier dargelegte Patientenpopulation ist die HSZT. Das primäre Ziel der Therapie von r/r B-Vorläufer ALL-Patienten, die zum Zeitpunkt vor der Therapie nicht für eine HSZT geeignet sind (d. h. nicht in wenigstens kompletter Remission sind), ist demnach - wie in nationalen als auch internationalen Leitlinien beschrieben - das schnelle und effektive Erreichen einer kompletten Remission (möglichst einschließlich MRD-Negativität), um anschließend für eine potenziell kurative HSZT geeignet zu sein (18, 39, 48, 60). Dieses Therapieziel ist allerdings durch die Resistenz vieler r/r B-Vorläufer ALL-Patienten gegenüber den konventionellen intensiven Polychemotherapien, die zudem oftmals viele Nebenwirkungen hervorrufen und deshalb nicht bei allen Patienten anwendbar sind, schwer zu erreichen. Alle bisher verfügbaren Chemotherapien und auch Blinatumomab führen nur zu niedrigen Remissionsraten (11 % bis 45 %) bei r/r ALL-Patienten und die Polychemotherapien verlängern hier das Überleben nicht nachweislich (24, 25, 44, 53, 63, 64, 96, 97).

Daher besteht für die Zielpopulation der r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ein hoher Bedarf an neuen Therapien, die ein erneutes Ansprechen mit Erreichen einer kompletten Remission und somit eine potenziell kurative HSZT ermöglichen sowie, im Vergleich zu klassischen Chemotherapien, ein tolerierbares Nebenwirkungsprofil aufweisen. Bisher sind in Deutschland keine Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen, die diesen dargestellten Bedarf vollständig decken.

Inotuzumab Ozogamicin unterscheidet sich durch seinen Wirkmechanismus maßgeblich von bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Patienten der INO-VATE ALL-Studie erreichten unter Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin statistisch signifikant höhere komplette Remissionsraten als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden (73,3 % vs. 30,9 %) (Tabelle 4-28). Bei Betrachtung der Daten zur Dauer der Remission ist ersichtlich, dass diese in der Inotuzumab Ozogamicin-Gruppe auch länger anhaltend ist (Tabelle 4-29) (67). Dies zeigt sich nicht nur in der Dauer der Remission, sondern auch in den Ergebnissen des PFS (82). Fast alle Patienten, die auf Inotuzumab Ozogamicin ansprachen, erreichten eine Remission schon in den ersten beiden Zyklen (116/120 = 96,7%) (mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission 1,4 Monate; Tabelle 4-30), wobei 70,8 % der Patienten sogar schon nach Zyklus 1 eine Remission aufwiesen (82), unabhängig davon, ob die Patienten zu Studienbeginn refraktär oder rezidiviert waren (Tabelle 4-30). Nicht nur das Erreichen einer langanhaltenden Remission, sondern auch das schnelle Erreichen dieser, sind günstige Prognosefaktoren (8, 18).

Patienten können durch das Erreichen einer kompletten Remission oder sogar einer MRD-Negativität einer konsolidierenden HSZT mit potenziell kurativem Therapieziel zugeführt werden. Durch Inotuzumab Ozogamicin hat somit ein deutlich höherer Anteil an Patienten die Möglichkeit eine potenziell kurative HSZT zu erhalten, als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes therapiert wurden.

Das Ansprechen unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin ist nicht nur auf hämatologischer Ebene besser im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes, sondern auch auf zellulärer Ebene. Neben der kompletten Remission ist auch die MRD-Negativität von großer therapeutischer Bedeutung und ermöglicht Aussagen über das Erreichen einer möglichst robusten und tiefen (molekularen bzw. zellulären) Remission. Der Anteil an Patienten mit MRD-Negativität nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin von den Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, betrug 76,7 % im Vergleich zu 38,0 % nach Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Bezogen auf die ITT-Population bedeutet dies einen Unterschied von 59,1 % vs. 14,2 %. Dadurch erreichten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm statistisch signifikant mehr Patienten eine MRD-Negativität als im Kontrollarm. Untersuchungen ergaben, dass im Rahmen eines sehr intensiven deutschen Studienprotokolls behandelte *de novo* ALL-Patienten, welche eine MRD-Negativität erreichen, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (74 % vs. 35 %) und eine höhere Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit (80 % vs. 42 %) im Vergleich zu Patienten mit positivem MRD-Status aufweisen (43).

Auch konnte gezeigt werden, dass die MRD-Negativität in der Indikation ALL prognostisch günstig für eine langanhaltende Remission nach Erhalt einer HSZT ist. Auch sind die Rezidivraten nach der Transplantation bei Patienten, die vor Transplantation einen negativen MRD-Status aufwiesen, geringer (4, 93). Somit ist davon auszugehen, dass deutlich mehr Patienten von einem tiefen Ansprechen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm, einhergehend mit einer besseren Prognose profitieren werden, als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt werden.

Wie zuvor dargelegt ist eine HSZT für Patienten, die an einer r/r B-Vorläufer ALL leiden, derzeit die einzige potenziell kurative Therapieoption. Im Rahmen der Studie INO-VATE ALL erhielten 71 Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm (43 %) und 18 Patienten im Kontrollarm (11 %) eine konsolidierende HSZT nach einer Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation aber vor einer Post-Induktionstherapie. Damit wurden statistisch signifikant mehr Patienten nach einer Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin einer HSZT zugeführt als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden. Hierdurch wird einem sehr hohen Anteil an Patienten, die bisher schwer zu therapieren waren, mit Inotuzumab Ozogamicin eine kurative Therapieoption ermöglicht. Mit Inotuzumab Ozogamicin wird dadurch eine mit bisherigen Therapien im Anwendungsgebiet nicht erreichte Transplantationsrate bei r/r B-Vorläufer ALL-Patienten ermöglicht (53).

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Patienten unter Inotuzumab Ozogamicin auch deutlich schneller einer HSZT zugeführt werden konnten, als Patienten, die eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes erhielten. Dies bestärkt nochmals den Vorteil einer Monotherapie mit Inotuzumab Ozogamicin gegenüber konventionellen Chemotherapien (Tabelle 4-39). Patienten haben somit früher die Chance auf eine potenziell kurative und damit lebensrettende Therapieoption, was vor dem Hintergrund des fulminanten Verlaufes einer r/r B-Vorläufer ALL aus therapeutischer Sicht als höchst relevant anzusehen ist. Gemäß Schätzungen der GMALL qualifizieren sich im deutschen Versorgungskontext etwa 50 % der ALL-Patienten (im Rahmen der Primärtherapie) für eine HSZT, wovon bis zu 80 % (abhängig von der Spenderverfügbarkeit) auch transplantiert werden können (40, 55). Dies bedeutet wiederum, dass eine HSZT für Patienten, die durch Inotuzumab Ozogamicin transplantabel werden, auch im deutschen Versorgungsalltag regelhaft durchgeführt werden kann. Darüber hinaus ist im Vergleich zur INO-VATE ALL-Studienpopulation in einer rein deutschen Patientenpopulation das Erreichen eine deutlich höheren Transplantationsrate (vgl. (21) mit einer HSZT-Rate von etwa 75 %) zu erwarten.

Die Effekte der Endpunkte komplette Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate und direkte HSZT-Rate sind ***bisher nicht erreichte große Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens.*** Hierdurch lässt sich für diese Endpunkte der Nutzendiemsion Morbidität ein ***erheblicher Zusatznutzen*** ableiten.

Die Durchführung einer HSZT wiederum kann wesentlich zu einer verlängerten Gesamtüberlebenszeit führen (41, 44).

In der Studie INO-VATE ALL betrug das mediane Gesamtüberleben bei Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin 7,7 Monate, womit diese Patienten im Median um einen Monat länger lebten als Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden.

Der Unterschied ist statistisch signifikant (Tabelle 4-92). Dieses Ergebnis wird auch durch die Datenanalyse zum finalen Datenschnitt am 04.01.2017 bestätigt (Tabelle 4-22). In der Literatur wird, wie eingangs erwähnt, ein medianes Gesamtüberleben von Patienten in Rezidivtherapie von etwa drei bis vier Monaten berichtet.

Daher ist anzunehmen, dass das längere mediane Überleben der Patienten, die primär mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden, u. a. durch nachfolgende potente *Salvage*-Regime bedingt ist, die ein hoher Anteil der Patienten im Kontrollarm erhielt (51,9 % vs. 29,9 % im Inotuzumab Ozogamicin-Arm) (3, 7, 16, 51, 62, 82, 95). Diese Annahme wird auch durch die Sensitivitätsanalyse des OS unter Berücksichtigung des Wechsels auf potente Folgetherapien gestützt. Diese zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin, welcher unter Berücksichtigung von Patienten, die auf potente Folgetherapien wechseln, deutlich größer ist, als in der Primäranalyse (Tabelle 4-23). Dies wiederum bedeutet, dass Patienten im Kontrollarm einen hohen Anteil an effektiven *Salvage*-Therapien erhalten haben und somit anzunehmen ist, dass der Einsatz der nachfolgenden *Salvage*-Regime dazu geführt hat, dass das mediane Gesamtüberleben für den Kontrollarm überschätzt ist und dadurch der Behandlungseffekt von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes in der Primäranalyse unterschätzt wird.

Die Überlebenszeitkurven konvergieren bis etwa zum Zeitpunkt von 14 Monaten und divergieren nachfolgend mit einem späten Überlebensvorteil im Inotuzumab Ozogamicin-Arm gegenüber der Kontrollgruppe. Die *Proportional-Hazards*-Annahme bei Überlebenszeit-Analysen mit Hilfe eines *Cox*-Modells könnte demnach verletzt sein. In diesem Fall könnte die Schätzung des Überlebensvorteils anhand eines *Cox Proportional Hazard*-Modells gegebenenfalls nicht den wirklichen Effekt der Intervention wiedergeben. Als alternatives statistisches Modell, auch um im zeitlichen Verlauf spät auftretende Überlebensvorteile akkurat schätzen zu können, kann die RMST-Analyse unterstützend herangezogen werden (1, 90, 98, 101, 105).

Bezüglich der RMST-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin (Tabelle 4-25). Die mittlere Lebenserwartung während des Beobachtungszeitraums betrug für Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm 13,9 Monate und für Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden, 9,9 Monate. Die RMST-Analyse als Sensitivitätsanalyse bestätigt somit den statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin, welcher bereits durch die Primäranalyse mittels des *Cox*-Modells, trotz möglicher Verletzung der *Proportional-Hazards*, gezeigt wurde.

Das Phänomen, dass ein immunologisch wirksames Arzneimittel im zeitlichen Verlauf der Studie späte Überlebensvorteile zeigt, wird als *Catch-Up* bezeichnet und wurde in der Vergangenheit bereits häufiger in hämatoonkologischen Studien beobachtet. Begründet werden kann dies im Fall von Inotuzumab Ozogamicin mit einer höheren *Early-Mortality*-Rate aufgrund eines höheren Anteils von Patienten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm, die eine HSZT als potenziell kurative Therapieoption erhalten haben, wodurch im frühen Verlauf der Überlebenszeit-Kurve im Verhältnis mehr Patienten sterben, als im späteren Verlauf.

Ebendieser hohe Anteil an Patienten, die im Inotuzumab Ozogamicin-Arm einer HSZT zugeführt wurden, bedingt aber auch den späten Vorteil im Gesamtüberleben. Solch ein späterer Nutzen einer Krebstherapie, auch *Tail of the Curve-Survival* genannt, wird aus Patientensicht als hoch relevant gewertet (91). Dass Patienten im späteren Verlauf der Überlebenszeit-Kurve mehr von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin profitieren, konnte auch in einer Landmark-Analyse ab einem Zeitpunkt von 12 Monaten gezeigt werden. Durch diese Analyse wird deutlich, dass speziell im späteren Verlauf Patienten von Inotuzumab Ozogamicin profitieren, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zeigt (Tabelle 4-24). Dieser mit Inotuzumab Ozogamicin erreichte Langzeiteffekt wurde bisher für Arzneimittel, die im Anwendungsgebiet r/r B-Vorläufer ALL zugelassen sind, noch nicht gezeigt (3, 53).

Dieser Effekt ist eine ***bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.*** Hierdurch lässt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein ***beträchtlicher Zusatznutzen*** ableiten.

Im Rahmen der INO-VATE ALL Studie wurden neben der Wirksamkeit auch die Nebenwirkungen der verabreichten Studienmedikationen beurteilt. Die Verringerung von therapiebedingten Nebenwirkungen bewirkt im Allgemeinen eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (52) und ist aus diesem Grund patientenrelevant.

Intensive Polychemotherapeutika-Regime als *Salvage*-Therapien, die bei der Behandlung der r/r B-Vorläufer ALL eingesetzt werden müssen, haben ein breites Wirkungsspektrum und töten unselektiv viele auch nicht maligne Zellenarten ab. Deshalb können bei der Therapie mit Zytostatika schwerwiegende systemische Nebenwirkungen wie Hämato-, Hepato-, Nephro- und Neurotoxizitäten auftreten, wobei gerade Hämatotoxizitäten regelhaft hochgradig und länger andauernd auftreten (42, 49, 50). Zudem erhöhen konventionelle Chemotherapeutika durch die Hemmung zellulärer Reparationsvorgänge, wie z. B. die des Immunsystems, das Risiko an Infektionen zu erkranken (42, 49), welche die häufigste Todesursache bei ALL-Patienten darstellen (49). Speziell bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen können sich dadurch die Hospitalisierungsphasen aufgrund der intensiveren therapeutischen Betreuung verlängern.

Bei r/r ALL-Patienten handelt es sich um schwerstkranke und durch die mit der Erkrankung einhergehende Symptomatik stark geschwächte Patienten. Die konventionellen Chemotherapie-Regime bestehen meist aus Zytostatika-Kombinationen (24, 41, 43, 44, 63, 64, 96, 97) und den damit verbundenen notwendigen Begleitmedikationen zur Prävention von gängigen Therapienebenwirkungen. Je mehr Arzneimittel verabreicht werden, umso höher ist auch das Interaktionspotenzial der verschiedenen Substanzen. Auch das Risiko Nebenwirkungen auszubilden steigt an. Es besteht daher ein erheblicher Bedarf an alternativen medikamentösen Therapien, im besten Fall Monotherapien, die zielgerichtet wirken und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ein im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien tolerierbares Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Inotuzumab Ozogamicin wird im Gegensatz zu den meisten Chemotherapie-Regimen als Monotherapie eingesetzt. Auch, wenn es sich hierbei um ein zielgerichtet wirkendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat handelt, durch welches der zytotoxische Wirkstoff Calicheamicin direkt in maligne CD22-positive Lymphoblasten eingeschleust wird, ist davon auszugehen, dass *Off-Target*-Effekte zwar stark reduziert, aber nicht auszuschließen sind.

In der Studie INO-VATE ALL erfolgte die Beurteilung der UE anhand einer vorgegebenen Systematik (MedDRA), die eine hinreichend objektive Beurteilung zulässt. Aufgrund der im Median längeren Behandlungsdauer im Inotuzumab Ozogamicin-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-14) kann die Wahrscheinlichkeit, dass UE im Interventionsarm berichtet werden, höher sein. Somit kann bei der Bewertung der UE auf Basis eines rohen RR, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils Patienten mit UE im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm berechnet wird, zuungunsten von Inotuzumab Ozogamicin verzerrt sein. Potenzielle Risiken von Inotuzumab Ozogamicin könnten somit überschätzt werden. Um den Einfluss der Behandlungsdauer auszuschließen, wurden zu den Sicherheits-Endpunkten Ereigniszeit-Analysen berechnet auf deren Basis die Interpretation der Ergebnisse erfolgt.

Hinsichtlich der UE CTCAE Grad ≥ 3, welche für den Patienten als schwerwiegend und medizinisch relevant einzustufen sind, zeigt sich anhand der Ereigniszeit-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-92). Diese UE treten somit im Verlauf der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin in deutlich geringerem Maße auf, als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. Für die SUE und die UE, die zum Therapieabbruch führen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll definierten UE von besonderem Interesse als auch anhand der SOC gemäß MedDRA, wobei die SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* nochmals detaillierter auf Basis der *Preferred Terms* ausgewertet wurde, da diese, im Gegensatz zu den *Preferred Terms* der anderen SOC, in ihrer medizinischen Genese sehr unterschiedlich sind. Somit wurden alle SOC berücksichtigt, in welchen während der Studie UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3 auftraten.

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch anhand der Ereigniszeit-Analysen für die UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5* und *Hospitalisierungen* ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin (Tabelle 4-92). Insbesondere die im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapien geringeren Hospitalisierungen sind aus Sicht der Patienten als relevant zu bewerten, da eine Reduktion langer Krankenhausaufenthalte die Lebensqualität der Patienten nachhaltig positiv beeinflussen kann (94). Hierzu trägt auch die kurze ambulante Applizierbarkeit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu bisher im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien bei. Auch zeigte sich in den SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-92).

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigt Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien, die in hohem Maße die schwerwiegende Symptomatik der ALL sowie potenziell letale Komplikationen bedingen (82).

Die Reduktion dieser Chemotherapie-typischen Nebenwirkungen ist maßgeblich auf den spezifischen Wirkmechanismus von Inotuzumab Ozogamicin zurückzuführen. Es werden im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapien durch Inotuzumab Ozogamicin nicht unselektiv Blutzellen eradiziert, sondern selektiv die malignen Blasten elimiert ohne, dass die hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark angegriffen werden. Hierdurch wird der Immunstatus des Patienten nicht über das nötige Maß hinaus geschädigt, was sich in der Betrachtung der hier dargestellten Ergebnisse deutlich zeigt.

Durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin werden diese, den Patienten stark belastende Nebenwirkungen, maßgeblich reduziert. Für die UE *Neutropenische Sepsis CTCAE Grad < 5* und *potenzielle Hy's Law Fälle*, sowie für die weiteren auf SOC-Ebene untersuchten UE, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bezüglich der UE der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* und des UE *Potenzielle VOD/SOS-Fälle* zeigt sich sowohl anhand der naiven Raten als auch der Ereigniszeit-Analysen ein statistisch signifikanter Nachteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-92). Von den 22 potenziellen VOD/SOS-Fällen im Inotuzumab Ozogamicin-Arm wurden fünf Fälle während der Behandlungsphase (ohne den Erhalt einer HSZT) von den Prüfärzten berichtet, wovon drei Fälle durch das unabhängige HEAB je als ein möglicher, ein wahrscheinlicher und ein eindeutiger VOD/SOS-Fall klassifiziert wurden. Die zwei weiteren Fälle wurden als intrahepatische Cholestase bewertet (82). Die weiteren 17 potenziellen VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm traten nach der Durchführung einer HSZT auf. Von diesen Fällen klassifizierte das HEAB 16 Ereignisse als mögliche (3 Patienten), wahrscheinliche (7 Patienten) und eindeutige (6 Patienten) VOD/SOS-Fälle.

Ein Fall wurde entgegen der Meldung des Prüfarztes vom HEAB nicht als VOD/SOS, sondern als noduläre regenerative Hyperplasie bewertet. Darüber hinaus entschied das HEAB in zwei Fällen von Aszites und in einem Fall von Multiorganversagen aufgrund einer HHV6-Infektion, dass diese drei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit und entgegen der Einschätzung der Prüfärzte, ein VOD/SOS-Ereignis aufwiesen (82). Insgesamt ändert sich die Gesamtfallzahl der VOD/SOS durch die Einschätzung des HEAB nicht (weiterhin 22 potenzielle VOD/SOS-Fälle im Inotuzumab Ozogamicin-Arm). Fünf der 22 Patienten mit einem potenziellen VOD/SOS-Ereignis verstarben nach dem Erhalt einer HSZT. In diesen fünf Fällen wird der Tod der Patienten mit dem Ereignis VOD/SOS assoziiert.

Um Einfluss- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von VOD/SOS zu untersuchen, wurden hierzu im Rahmen der INO-VATE ALL-Studie Univariat- und Multivariat-Analysen durchgeführt. Als wesentliche, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von VOD/SOS assoziierte Faktoren wurden HSZT Konditionierungs-Regime (gleichzeitige Gabe von zwei Alkylanzien oder Busulfan) und ein erhöhtes Alter (≥ 55 Jahre) identifiziert (82). Die genannten Konditionierungs-Regime werden laut DGHO-Leitlinie zur Konditionierung vor HSZT nicht als solche im deutschen Versorgungskontext für ALL-Patienten präferiert (20) und werden somit voraussichtlich eine untergeordnete Rolle als Risikofaktor für das Auftreten von VOD/SOS unter einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin spielen. Auch der Grad der Lebervorschädigung ist bei der Ausbildung von VOD/SOS ein relevanter Faktor. Deshalb ist Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten, die schon ein VOD/SOS-Ereignis erlebt haben und bei Patienten mit aktiven Lebererkrankungen, wie z. B. Zirrhose, noduläre regenerative Hyperplasie oder aktiver Hepatitis, kontraindiziert.

Darüber hinaus ist eine umfassende Beschreibung zur Vermeidung von potenziellen Hepatotoxizitäten wie VOD/SOS im Abschnitt 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* der Fachinformation zu Inotuzumab Ozogamicin dargelegt (85).

Die VOD/SOS-Fälle und damit einhergehend auch die Anzahl von UE in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen* traten im Inotuzumab Ozogamicin-Arm zwar statistisch signifikant häufiger auf als im Kontroll-Arm, dem gegenüber stehen aber die statistisch signifikanten Vorteile von einer Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin bezüglich der UE *CTCAE Grad ≥ 3*, statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der UE *Febrile Neutropenie CTCAE Grad < 5*, *Hospitalisierungen* sowie in den UE der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*.

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zeigte Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes deutliche Vorteile hinsichtlich der Reduktion von Anämien, febrilen Neutropenien und Thrombozytopenien, welche maßgeblich zur beeinträchtigenden Symptomatik der ALL beitragen. Die hepatotoxischen Nebenwirkungen sowie deren Vermeidung und Management sind in der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin eingehend beschrieben (85).

Es ist davon auszugehen, dass diese speziellen Nebenwirkungen hierdurch im Versorgungsalltag, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, gut einschätz- und

handhabbar bzw. partiell vermeidbar sein werden und auch die respektive Inzidenz von VOD/SOS-Fällen hierdurch im Vergleich zur Studiensituation deutlich reduzierbar sein wird.

Zusammenfassend ist bezüglich der Nutzendimension *Nebenwirkungen* ***kein Zusatznutzen*** durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes festzustellen.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen

Inotuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Endpunkte komplette Remissionsrate, MRD-Negativitätsrate, direkte HSZT-Rate (*Morbidität*) und Gesamtüberleben (*Mortalität*). Durch Inotuzumab Ozogamicin wird ein deutlich besseres Therapieansprechen im Sinne einer kompletten Remission und MRD-Negativität erreicht, wodurch r/r B-Vorläufer ALL-Patienten eine HSZT erhalten können und sich infolgedessen das Gesamtüberleben, insbesondere das Langzeitüberleben, dieser Patienten verbessert.

Im Rahmen der Beurteilung der UE zeigen sich für Inotuzumab Ozogamicin Nachteile im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bezüglich des UE *VOD/SOS* und damit einhergehend auch den UE in der SOC *Leber- und Gallenerkrankungen*. Diesen negativen Effekten stehen deutliche Vorteile von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes gegenüber, insbesondere hinsichtlich der Reduktion der durch konventionelle Chemotherapie-Regime verursachten Nebenwirkungen. Hierzu gehören u. a. die *febrile Neutropenie*, die *Infektionen*, die *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und die *Hospitalisierungen*.

Die hepatotoxischen Nebenwirkungen sowie deren Vermeidung und Management sind in der Fachinformation von Inotuzumab Ozogamicin eingehend beschrieben (85). Es ist davon auszugehen, dass diese speziellen Nebenwirkungen hierdurch im Versorgungsalltag, auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, gut einschätz- und handhabbar bzw. partiell vermeidbar sein werden und auch die respektive Inzidenz von VOD/SOS-Fällen hierdurch im Vergleich zur Studiensituation deutlich reduzierbar sein wird. Es ist insgesamt ***kein Zusatznutzen*** hinsichtlich der Nebenwirkungen durch eine Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes festzustellen.

In Anbetracht der mit bisherigen *Salvage*-Therapien noch nicht erreichten ***großen Verbesserung*** der Remissionsrate, der MRD-Negativitätsrate und der direkten HSZT-Rate im Anschluss an die Behandlung sowie der ***moderaten Verbesserung*** des medianen Überlebens und der ***deutlichen Verbesserung*** des Langzeitüberlebens durch Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes und der dadurch ***deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens*** ist ein ***beträchtlicher Zusatznutzen*** für Inotuzumab Ozogamicin abzuleiten.

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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Ph^- oder Ph^+ r/r B-Vorläufer ALL	beträchtlich
ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiviert oder refraktär	

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) 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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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).

Studie	Quellen
INO-VATE ALL (B1931022)	Studienprotokoll (79) Studienbericht (81-83) Zusatzanalysen (66-68, 71-74) Registerberichte (75-78) Publikation: Kantarjian *et al*, 2016 (54)

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

4.7 Referenzliste

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

1. A'Hern RP. Restricted Mean Survival Time: An Obligatory End Point for Time-to-Event Analysis in Cancer Trials? J Clin Oncol. 2016;34(28):3474-6.

2. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

3. Amgen Europe B.V. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2016.

4. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(3):377-84.

5. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:532-43.

6. Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Br J Cancer. 2011;105(10):1495-502.

7. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Fachinformation SPRYCEL® 20mg/50mg/80mg/100mg/140mg Filmtabletten. Juli 2016.

8. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2006;107(3):1116-23.

9. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, Dworzak M, Ottmann OG, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia. 2010;24(3):521-35.

10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJufVS). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 28.10.2010.

11. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) & Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG). Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien. 25.05.2011.

12. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.

13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment Report: BESPONSA; Procedure No. EMEA/H/C/004119/0000. 21.04.2017.

14. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation for inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia (EU/3/13/1127). 2013.

15. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application - BESPONSA (inotuzumab ozogamicin): Treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia EU/3/13/1127 (EMA/OD/194/12). 2017.

16. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369(19):1783-96.

17. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzellentransplantation (DAG-KBT). Leitlinien zur allogenen Stammzelltransplantation. 2016.

18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2012 [*Access Date* 13.04.2016]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html.

19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.

20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Leitinie: Konditionierung - Allogene Stammzelltransplantation. Mai 2016.

21. Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST). Jahresbericht 2015. 2016.

22. European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL). Diagnostic and integrated work-up for the management of Acute Lymphoblastic Leukemia 2007 [cited *Access Date* 07.07.2016]. Available from: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/all/research/diagnostic_work_up/index_eng.html#e2951.

23. Fielding AK. The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:381-9.

24. Fielding AK, Richards SM, Chopra R. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRCUKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109:944-50.

25. Forman S, Rowe J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. Blood. 2013:1077-82.

26. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2009;4(3):148-56.

27. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 - Ipilimumab 2012 [*Access Date* 21.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 2013 [*Access Date* 21.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1665/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_BAnz.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 - Ponatinib 2014 [*Access Date* 21.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib 2015 [*Access Date* 20.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf.

31. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab 2015 [*Access Date* 21.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 - Ramucirumab 2015 [*Access Date* 20.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2292/2015-07-16_AM-RL-XII_Ramucirumab_2015-02-01-D-150_BAnz.pdf.

33. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 2016 [*Access Date* 04.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2605/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201.pdf.

34. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). 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 - Cobimetinib 2016 [*Access Date* 20.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196.pdf.

35. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-136: Inotuzumab Ozogamicin zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie. 2016.

36. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5.Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Blinatumomab 2016 [*Access Date* 21.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Nintedanib 2015 [*Access Date* 20.06.2016]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. (Stand: 20. Oktober 2016). 2017.

39. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL). Akute lymphatische Leukämie (ALL). Kompetenznetz Leukämie. 2015 [*Access Date* 31.05.2016]. Available from: http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html.

40. Gökbuget N. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Internist (Berl). 2015;56(4):344-53.

41. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(12):1524-33.

42. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006:133-41.

43. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012;120(9):1868-76.

44. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Huttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood. 2012;120:2032-41.

45. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005;6(2):124-30.

46. Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruysscher D, Hochstenbag M, et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. Thorax. 2010;65(10):903-7.

47. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. Qual Life Res. 2015;24(12):2895-906.

48. Hölzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016.

49. Hummel HD, Topp MS, Chang ET, Chia VM, Kelsh MA, Doemland ML, et al. Adverse Events in Adults with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Literature Review of Recent Clinical Trials. Journal of Leukemia. 2016;4(1).

50. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2013;381(9881):1943-55.

51. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation Iclusig® 45mg Filmtabletten. November 2016.

52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2017.

53. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(9):836-47.

54. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016.

55. Kompetenznetz Leukämie. Knochenmark oder Stammzellspende 2015 [*Access Date* 07.06.2017]. Available from: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/knochenmarkspende/.

56. Lefebvre C. ME, Glanville J.,. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011). 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2008.

57. Lehmann EL. The Fisher, Neyman-Pearson Theories of Testing Hypotheses: One Theory or Two? Journal of the American Statistical Association. 1993;88(424):1242-9.

58. Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Lowenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. Eur J Haematol. 2014;93(3):198-206.

59. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):e1-37.

60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2016 2016 [*Access Date* 04.06.2016]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.

61. Neymann J PE. On the Problem of the Most Efficient Tests of Statistical Hypotheses. . Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character. 1933;231:289-337.

62. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec® 100mg/400mg Filmtabletten. November 2016.

63. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Cortes J, Borthakur G, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. Cancer. 2008;113(11):3186-91.

64. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica. 2010;95(4):589-96.

65. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.

66. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Patient Reported Outcomes _EORTC_EQ-5D. 2017.

67. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sensitivität Part1_08.03.2016_OS_HSZT_CR. 2017.

68. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sensitivität Part2_04.01.2017_OS_HSZT. 2017.

69. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sensitivität Part3_04.01.2017_SAE_CTCAE_AESIs-SOC. 2017.

70. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sensitivität Part4_04.01.2017_AESIs-SOC_PT. 2017.

71. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sicherheit Part1_SAE_CTCAE_AESIs-SOC. 2017.

72. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Sicherheit Part2_AESIs_SOC_PT. 2017.

73. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Wirksamkeit: MRD-Negativitätsrate ITT. 2017.

74. Pfizer GmbH. Zusatzanalysen Studie B1931022_Wirksamkeit_CR_MRDNeg_HSZT_OS. 2017.

75. Pfizer Inc. B1931022 (EudraCT Number: 2011-005491-41) CTEU: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator’s Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia... 2012.

76. Pfizer Inc. B1931022 (EudraCT Number: 2011-005491-41) PharmNetBund: An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2012.

77. Pfizer Inc. B1931022 (NCT01564784) CTGOV: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 2012.

78. Pfizer Inc. B1931022 (NCT01564784) WHOICTRP: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study Of Inotuzumab Ozogamicin Compared To A Defined Investigator's Choice In Adult Patients With Relapsed Or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2012.

79. Pfizer Inc. Clinical Study Protocol B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator’s Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Final Protocol Amendment 3,* 28. March 2014. 2014.

80. Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan Inotuzumab Ozogamicin (PF-05208773; CMC-544): An Open-label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), *Protocol amendment* 3. 2014.

81. Pfizer Inc. Clinical Study Report (CSR) B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Data Cut Off*: 02.10.2014. 2016.

82. Pfizer Inc. Supplemental Clinical Study Report (sCSR) B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Data Cut Off*: 08.03.2016. 2016.

83. Pfizer Inc. Supplemental Clinical Study Report (sCSR) B1931022: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Data Cut Off*: 04.01.2017. 2017.

84. Pfizer Ltd. Clinical Technical Document 2.5: Clinical Overview of Inotuzumab Ozogamicin for the Treatment of Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 2016.

85. Pfizer Ltd. Fachinformation Besponsa® 1mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juni 2017.

86. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

87. Raff T, Gökbuget N, Luschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, et al. 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. 2007;109(3):910-5.

88. Robert Koch Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.

89. Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2010;150(4):389-405.

90. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC Med Res Methodol. 2013;13:152.

91. Shafrin J, Schwartz TT, Okoro T, Romley JA. Patient Versus Physician Valuation of Durable Survival Gains: Implications for Value Framework Assessments. Value Health. 2017;20(2):217-23.

92. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol. 2012;157(4):463-71.

93. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2007;92(5):612-8.

94. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer. 2011;128(5):1213-20.

95. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531-41.

96. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia. 2007;21(9):1907-14.

97. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. Cancer. 1999;86(7):1216-30.

98. Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R. Comparison of Treatment Effects Measured by the Hazard Ratio and by the Ratio of Restricted Mean Survival Times in Oncology Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol. 2016;34(15):1813-9.

99. Tromme I, Devleesschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain JF, et al. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. Br J Dermatol. 2014;171(6):1443-50.

100. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. 2010.

101. Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. J Clin Oncol. 2014;32(22):2380-5.

102. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. Curr Med Res Opin. 2016:1-9.

103. Wong SS, 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):451-5.

104. Yang S, de Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. Br J Cancer. 2010;102(10):1456-60.

105. Zhao L, Claggett B, Tian L, Uno H, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. On the restricted mean survival time curve in survival analysis. Biometrics. 2016;72(1):215-21.

Anhang 4-A: Suchstrategien - bibliografische Literaturrecherche

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

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong *et al.* 2006 (103)

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Inotuzumab.mp.	8
2	Besponsa.mp.	0
3	(CMC-544 or CMC544 or WAY-207294 or WAY207294 or PF-05208773 or PF05208773).mp.	0
4	1 or 2 or 3	8
5[a]	remove duplicates from 4	**6**

a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.
.mp.: *multi-purpose* (*title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword*)

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong *et al.* 2006 (103) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (56)

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Inotuzumab.mp.	109
2	Besponsa.mp.	0
3	(CMC-544 or CMC544 or WAY-207294 or WAY207294 or PF-05208773 or PF05208773).mp.	21
4	1 or 2 or 3	112
5	randomized controlled trial.pt.	462.012
6	controlled clinical trial.pt.	94.032
7	randomized.ab.	403.199
8	placebo.ab.	188.781
9	clinical trials as topic.sh.	185.833
10	randomly.ab.	280.071
11	trial.ti.	180.712

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1.134.752
13	exp animals/ not humans.sh.	4.396.421
14	12 not 13	1.046.882
15	randomized controlled trial.pt.	462.012
16	randomized.mp.	729.186
17	placebo:.mp.	209.198
18	15 or 16 or 17	798.023
19	4 and 14	33
20	4 and 18	9
21	19 or 20	34
22	limit 21 to (english or german)	33
23	remove duplicates from 22	**30**

a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

.ab.: *abstract*; mp.: *multi-purpose* (*title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier*); .pt. *publication type*; .sh.: *Subject Heading* (kontrolliertes Schlagwort) (in Medline: MeSH – *Medical Subject Headings*)

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong *et al.* 2006 (103)

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
1	inotuzumab ozogamicin/	460
2	Inotuzumab.mp.	490
3	Besponsa.mp.	0
4	(CMC-544 or CMC544 or WAY-207294 or WAY207294 or PF-05208773 or PF05208773).mp.	147
5	1 or 2 or 3 or 4	514
6	random*.tw.	1.173.228
7	placebo*.mp.	392.218
8	double-blind*.tw.	176.811
9	6 or 7 or 8	1.410.083
10	5 and 9	46
11	10 not Medline.cr.	46
12	limit 11 to (english or german)	46

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
13	remove duplicates from 12	**37**

a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

*: variable Trunkierung / Maskierung (z. B. *random**: *randomly/randomized*); .cr.: copyright; mp.: *multi-purpose* (*title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading*); .tw.: title

Datenbankname	Zusammengefasste Suche in mehreren Datenbanken (zur Duplikatentfernung) (a) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2017 (b) Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) (c) Embase 1974 to 2017 May 03
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Duplikatentfernung bei Suchreihenfolge (a), (b), (c)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Inotuzumab.mp.	607
2	Besponsa.mp.	0
3	(CMC-544 or CMC544 or WAY-207294 or WAY207294 or PF-05208773 or PF05208773).mp.	168
4	1 or 2 or 3 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2017> Embase <1974 to 2017 May 03> Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	634 8 514 112
5	randomized controlled trial.pt.	881.774
6	controlled clinical trial.pt.	183.220
7	randomized.ab.	1.225.685
8	placebo.ab..	590.808
9	clinical trials as topic.sh.	218.980
10	randomly.ab.	771.154
11	trial.ti.	584.502
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	2.892.546
13	exp animals/ not humans.sh.	27.153.613
14	12 not 13	1.858.463
15	randomized controlled trial.pt.	881.774
16	randomized.mp.	1.990.107
17	placebo:.mp.	788.357
18	15 or 16 or 17	2.500.139

Datenbankname	Zusammengefasste Suche in mehreren Datenbanken (zur Duplikatentfernung) (a) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2017 (b) Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) (c) Embase 1974 to 2017 May 03
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Duplikatentfernung bei Suchreihenfolge (a), (b), (c)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	4 and 14	39
20	4 and 18	98
21	19 or 20	123
22	limit 21 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2017> Embase <1974 to 2017 May 03> Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	122 6 83 33
23	inotuzumab ozogamicin/	460
24	Inotuzumab.mp.	607
25	Besponsa.mp.	0
26	(CMC-544 or CMC544 or WAY-207294 or WAY207294 or PF-05208773 or PF05208773).mp.	168
27	23 or 24 or 25 or 26	634
28	random*.tw.	2.652.412
29	placebo*.mp.	788.357
30	double-blind*.tw.	477.391
31	28 or 29 or 30	3.067.332
32	27 and 31	59
33	32 not Medline.cr.	59
34	limit 33 to (english or german) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2017> Embase <1974 to 2017 May 03> Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	59 5 46 8
35	4 use cctr	8
36	22 use ppezv	33
37	34 use oemezd	46
38	35 or 36 or 37 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2017> Embase <1974 to 2017 May 03> Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	87 8 46 33

Datenbankname	Zusammengefasste Suche in mehreren Datenbanken (zur Duplikatentfernung) (a) EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2017 (b) Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) (c) Embase 1974 to 2017 May 03	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.05.2017	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Duplikatentfernung bei Suchreihenfolge (a), (b), (c)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
39	remove duplicates from 38	73
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2017>	6
	Embase <1974 to 2017 May 03>	37
	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)	30
40	35 and 39	6
41	36 and 39	30
42	37 and 39	37

*: variable Trunkierung / Maskierung (z. B. *random*: *randomly/randomized*);.ab.: *abstract*; mp.: *multi-purpose* [(variiert nach Datenbank) CCTR: *title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword*, Medline: *title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier*, Embase: *title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading*]; .pt. *publication type*; .sh.: *Subject Heading* (kontrolliertes Schlagwort) (in Medline: MeSH - *Medical Subject Headings*); tw.: *title*

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien - Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	**ClinicalTrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	08.05.2017
Suchstrategie	INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Advanced Search, Search Terms]
Treffer	**23**

Studienregister	**EU Clinical Trials Register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.05.2017
Suchstrategie	INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Advanced Search, Search Terms]
Treffer	**9**

Studienregister	**WHO International Clinical Trials Registry Platform**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.05.2017
Suchstrategie	INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [*Search Field*]
Treffer	**27**
ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; WHO: *World Health Organization*	

Studienregister	**PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.05.2017
Suchstrategie	INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Title] OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Tetxfelder] OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Active Substance] OR INOTUZUMAB OR BESPONSA OR CMC-544 OR WAY-207294 OR PF-05208773 [Product name / code]
Treffer	**6**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
#	Nicht zutreffend.	-

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
*ClinicalTrials.gov**			
1	NCT02981628	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Dec 7. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981628	Studientyp
2	NCT01535989	Cristiana Sessa Oncology Institute of Southern Switzerland. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Study of Inotuzumab Ozogamicin + Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell NHLymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535989	Population
3	NCT03104491	Leland Metheny Case Comprehensive Cancer Center. 2017 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin Post-Transplant For Acute Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104491	Studientyp
4	NCT01664910	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2017 Mar 3. ClinicalTrials.gov: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664910	Population
5	NCT02311998	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998	Population
6	NCT03094611	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Study of Low Dose Inotuzumab Ozogamicin in Patients With Relapsed and Refractory CD22 Positive Acute Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094611	Studientyp
7	NCT01371630	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2017 Mar 20. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT01134575	M.D.Anderson Cancer Center Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2017 Apr 12. ClinicalTrials.gov: CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134575	Studientyp
9	NCT03127605	Pfizer. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Inotuzumab Ozogamicin - PF-05208773. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127605	Studientyp
10	NCT00073749	Pfizer. 2013 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating CMC-544 In B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073749	Population
11	NCT00724971	Pfizer. 2013 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating The Safety And Tolerability Of Combination Therapy Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) And Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724971	Population
12	NCT01232556	Pfizer UCB Pharma. 2014 May 29. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556	Population
13	NCT00562965	Pfizer UCB Pharma. 2012 Dec 22. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Inotuzumab Ozogamicin In Combination With Rituximab Versus Defined Investigator's Choice In Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562965	Population
14	NCT01055496	Pfizer UCB Pharma. 2014 Mar 31. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Chemotherapy in Combination With Inotuzumab Ozogamicin In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055496	Population
15	NCT00868608	Pfizer UCB Pharma. 2013 Jul 17 . ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) In Indolent Non-Hodgkins Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868608	Population
16	NCT00867087	Pfizer UCB Pharma. 2013 Dec 4. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867087	Population
17	NCT00299494	Pfizer UCB Pharma. 2015 Oct 6. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin [CMC-544] Administered In Combination With Rituximab In Subjects With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00299494	Population
18	NCT01363297	Pfizer UCB Pharma. 2017 Mar 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363297	Studientyp
19	NCT01925131	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925131	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01562990	The Lymphoma Academic Research Organisation Pfizer. 2016 May 20. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Lage B-cell Lymphoma at First or Second Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562990	Population
21	NCT01679119	University College LPCRU. 2015 Dec 7. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma Who Are Not Suitable for Anthracycline Containing Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679119	Population
22	NCT00717925	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2015 Dec 7. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Tolerability of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Japanese Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717925	Population
*EU Clinical Trials Register**			
23	2016-000227-71	Erasmus Medical Center. 2016 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71	Population
24	2016-002004-10	Jazz Pharmaceuticals I. 2016 Oct 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Adaptive Study Comparing the Efficacy and Safety of Defibrotide vs Best Supportive Care in the Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Adult and Pediatric Patients Un... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10	Intervention
25	2010-020147-12	Pfizer Inc. 2011 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB COMPARED TO DEFINED INVESTIGATORÔÇÖS CHOICE THERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTOR... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12	Population
26	2012-001900-39	University College London. 2012 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre randomised phase II clinical trial of Inotuzumab Ozogamicin plus Rituximab and CVP (IO-R-CVP) versus Gemcitabine plus Rituximab and CVP (Gem-R-CVP) for the first line treatment of pat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001900-39	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	2007-000219-27	Wyeth Pharmaceuticals Inc.acting through its division Wyeth Research aPC. 2008 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined InvestigatorÔÇÖs Choice Therapy in Subjects With Relapsed ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000219-27	Population
28	2008-007802-12	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. APC. 2009 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12	Population
29	2008-001635-34	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. CR&D. 2009 May 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) in Subjects With Indolent Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoma (NHL) That is Refractory to or has Relapsed After Rituximab and Chemotherapy or Radioimmunotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001635-34	Population
*WHO International Clinical Trials Registry Platform**			
-			
*PharmNet.Bund**			
-			
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *ClinicalTrials.gov: Last updated* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *WHO International Clincial Trials Registry Platform: Last refreshed on* *PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde*			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien - RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 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 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie INO-VATE ALL (B1931022)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung** Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin bei der Behandlung von Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes. **Primäre Ziele** • Vergleich der hämatologischen Remissionsraten (CR/CRi) via EAC • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) <u>Hypothesen zu den primären Zielen:</u> • Nullhypothese CR/CRi • Beide Behandlungsarme weisen die gleiche Wahrscheinlichkeit auf, eine CR/CRi zu erreichen. • Nullhypothese OS (H_0): Das OS ist im Interventionsarm und im Kontrollarm gleich. **Sekundäre Ziele** Evaluierung der Sicherheit und der Wirksamkeit durch Vergleich von • Dauer der Remission (DOR) • progressionsfreies Überleben (PFS) • HSZT-Rate • Sicherheit und Verträglichkeit inklusive der Rate an VOD/SOS-Ereignissen nach HSZT • MRD-Status und weitere zytogenetische Untersuchungen • Pharmakokinetik von Inotuzumab Ozogamicin • gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) **Randomisierungseinheit**: Studienteilnehmer **Verblindung**: offenes Studiendesign **Studienhorizont:** geplant 29 - 39 Monate; Nachbeobachtung des OS aller randomisierten Patienten bis zu 5 Jahre oder bis zu 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten (was zuerst eintritt) **Design**: Parallel **Studienorganisation**: Multizentrisch, international **Phase**: III

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokolländerungen** Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). ***Amendement* 2 (24.06.2013)** • Entfernung des sekundären Endpunktes „Zeit bis zur Progression“ (*Time To Progression*, TTP), da DOR und PFS als bessere Methoden zur Evaluierung des Therapieansprechens betrachtet wurden • Reduktion der Dosis von Inotuzumab Ozogamicin von 0,8 mg/m^2 auf 0,5 mg/m^2 beginnend an Tag 1 des 2. Zyklus bei Patienten, die entweder eine CR oder eine CRi erreicht haben • Korrektur der Anzahl der Studienzentren von ca. 100 auf 190 • Änderung der Teststärke zur Analyse der CR/CRi von 88 % auf 89 % • Erlaubnis der Durchführung von immunohistochemischen Untersuchungen der CD22 Expression von Patienten mit ungeeigneter Knochenmarksprobe und ohne zirkulierende Blasten zum Zeitpunkt des *Screenings* • Festlegung der Entnahme einer weiteren Knochenmarksprobe zur Analyse des Phänotyps/Genotyps der Leukämiezellen durch alternative Test-Methoden • Änderung der Zeitpunkte zur Bewertung der Krankheitslast im Knochenmark, um den Studienteilnehmern im Kontrollarm eine Regeneration des Knochenmarks zu ermöglichen. Das Zeitfenster, um eine Bewertung hinsichtlich der Knochenmarksbefunde durchzuführen, wurde verlängert, um dem Behandlungsstandard zu entsprechen. Die Bewertungen wurden von Tag 16 auf 21, von Tag 42 auf Tag 49 und von Tag 70 auf Tag 77 und danach alle 3 Monate, oder wenn klinisch indiziert, auf Tag 16 bis Tag 28 der Zyklen 1, 2 und 3 und danach alle 1 bis 2 Zyklen, oder wenn klinisch indiziert, verlegt • Überarbeitung und Verdeutlichung der Einschlusskriterien 1, 2, 4, 7 und 10: o 1: Die prozentuale Anforderung an den *Cut-off*-Wert der CD22 Expression wurde herausgenommen, da vorläufige Laborergebnisse von zentralen Laboren höhere CD22 Expressionswerte ergaben als bei Untersuchungen in lokalen Laboren o 2: Überarbeitung des Einschlusskriteriums zu Ph$^+$ ALL-Patienten, „die auf eine Therapie mit einem TKI der 2. Generation nicht ansprachen“, zu „die auf eine Therapie mit einem TKI der 2. oder 3. Generation nicht ansprachen“, um die Änderungen im Behandlungsalltag zu reflektieren o 4 und 7: Studieneinschluss von Patienten mit lymphoblastischem Lymphom, wenn diese mehr als > 5% Blasten im Knochenmark aufwiesen. Aufnahme von AST-/ALT-Werte, da Werte von 2,5 × ULN einen Hinweis auf Normabweichungen der Organfunktion aufgrund des Tumors geben o 10: Entfernung des Passus, dass auch ein gesetzlicher Vormund den Erhalt zu den Informationen und Aspekten der Studie bescheinigen kann • Überarbeitung und Verdeutlichung der Ausschlusskriterien 2, 4, 5, 7 und 26: o Die Definition für MLL wurde anhand der Definition der WHO von 2008 aktualisiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Die Ausnahmen für eine Chemotherapie 2 Wochen vor Randomisierung wurden spezifiziert o Die Ausnahmen für eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern 2 Wochen vor Randomisierung wurden spezifiziert o Eine erlaubte Behandlung innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn mit Hydroxyurea und/oder Steroiden wurde in Hydroxyurea und/oder Steroide/Vincristin geändert o Ausnahmen für die Teilnahme an anderen Studien mit anderen Prüfmedikationen wurden spezifiziert • Aktualisierung der Verabreichung des *FLAG*-Regimes als Studienmedikation dahingehend, dass beide Zytostatika am gleichen Tag und nicht um einen Tag versetzt verabreicht werden • Modifizierung der Dosisreduktion, um studienmedikationsassoziierte Toxizitäten im Interventionsarm untersuchen zu können, da die zweite Dosisreduktion nicht durch DAI-Studien unterstützt wurde • Zeit der radiologischen Bewertung und der Generierung der Knochenmarksprobe wurde spezifiziert • Aktualisierung des Abschnittes zum Bericht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE). SUE, die nach Beendigung der aktiven Berichtsphase auftraten, sollten dem Sponsor berichtet wurden, wenn der Prüfarzt diesen gewahr wurde. Erwartete unerwünschte Ereignisse (UE), wie neutropenische Sepsis, febrile Neutropenie < Grad 5, mussten nicht als SUE berichtet werden, außer sie waren mit der Studienmedikation assoziiert • Details zur Fallzahlberechnung wurden hinzugefügt ***Amendment* 3 (28.03.2014)** • Änderung der Stichprobengröße von 292 auf 325 Patienten aufgrund einer höheren Anzahl an Patienten im Kontrollarm, die von der Behandlung vor dem Beginn der Chemotherapie zurückgetreten sind, sowie aufgrund fehlender Nachbeobachtungsdaten zu Patienten im Kontrollarm • Die Obergrenze der Ph^+ ALL-Patienten, die auf eine TKI-basierte Therapie nicht ansprachen, wurde auf etwa 20 % der gesamten Studienpopulation gesetzt, um die Verteilung der Ph^+ r/r ALL-Patienten in der gesamten erwachsenen r/r ALL-Patientenpopulation zu reflektieren • Modifizierung der CD22-Immunphänotypisierung, damit Patienten, deren CD22-Status lokal als auch zentral bestimmt wurde, bei CD-22-Positivität in die Studie eingeschlossen werden durften **Veränderungen gegenüber den vorab geplanten Analysen *Statistical Analysis Plan* (SAP)** ***Erste Änderungen im SAP (30.05.2014)*** • Änderung der Stichprobengröße von 194 auf 218 für die CR/CRi-Analyse und von insgesamt 292 auf 325. Anzahl von OS-Ereignissen blieb unverändert (248) • Die Obergrenze der Ph^+ ALL-Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren, wurde auf etwa 20 % gesetzt • TPP wurde als sekundärer Endpunkt entfernt • Hinzufügen weiterer Details für die Definition der PP-Studienpopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen weiterer Details zur Datenanalyse von PFS, DOR und PRO • Klarstellung der Subgruppenanalysen ***Zweite Änderungen im SAP (15.12.2014)*** • CR/CRi und OS sind primäre Endpunkte (Hinweis: dies war keine Änderung des Studiendesigns oder der Studienanalyse) • Sensitivitätsanalysen für die primären Endpunkte CR/CRi und OS wurden hinzugefügt • Zusätzliche Subgruppenanalysen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Vorliegen einer CD22-positiven r/r ALL (≥ 5 % Blasten im Knochenmark), in 1. oder 2. *Salvage*-Therapie, wobei beide Studientherapiearme eine sinnvolle Behandlungsoption für den Patienten darstellen • Ph^+ ALL-Patienten, bei denen eine Behandlung mit einem TKI der 2. oder 3. Generation oder eine Standardkombinationschemotherapie in der Induktionsphase versagt hat • Patienten in 1. *Salvage*-Therapie und im späten Rezidiv, da diese für eine Reinduktion der initialen Induktionstherapie ungeeignet sind • Vorliegen eines lymphoblastischen Lymphoms und ≥ 5 % Blasten im Knochenmark • Alter ≥ 18 Jahre • ECOG-PS 0 - 2 • Adäquate Leberfunktion: o Gesamtbilirubinwert ≤ 1,5-fache des ULN (es sei denn, der Patient litt unter dem Gilbert-Syndrom) o AST/ALT-Werte ≤ 1,5-fache des ULN o Bei tumorbedingten Organstörungen: Gesamtbilirubinwert ≤ 2-fache des ULN; AST/ALT-Werte ≤ 2,5-fache des ULN • Serumkreatinin ≤ 1,5-fache des ULN oder Kreatinin-*Clearance* ≥ 40 ml/min • Männliche und weibliche zeugungsfähige Patienten sowie Frauen, bei denen das Risiko einer Schwangerschaft bestand, mussten zustimmen, hocheffektive Verhütungsmaßnahmen während der Studie sowie ≥ 90 Tage nach der letzten Medikamentendosis zu benutzen. Patienten wurden laut Prüfarztes als zeugungsfähig betrachtet, wenn sie biologisch zeugungsfähig sowie sexuell aktiv waren. Um die Zeugungsunfähigkeit weiblicher Patienten zu bestätigen, musste mind. eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt worden sein: o Zustand nach Hysterektomie oder bilaterale Ovariektomie o Ärztlich bestätigtes Versagen der Ovarien o Ärztliche Bestätigung der Post-Menopause • Vorliegen einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung • Fähigkeit, die Studienanforderungen zu verstehen und zu erfüllen

		Ausschlusskriterien:
		• Isolierter extramedullärer Rückfall (z. B. Hoden oder ZNS)
		• Vorliegen einer Burkitt-Leukämie oder eines gemischten leukämischen Phänotyps nach WHO-Kriterien
		• Leukämischer Befall des ZNS
		• Erhalt einer Chemotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, außer zur
		  o Reduktion der zirkulierenden Lymphoblasten oder palliativ (z. B. Steroide, Hydroxyurea oder Vincristin)
		  o ALL-Erhaltungstherapie (Mercaptopurin, Methotrexat, Vincristin, Thioguanin und/oder TKIs)
		• Keine Regeneration von akuten nicht-hämatologische Toxizität (> Grad 1) durch vorherige Therapien
		• Vorausgegangene Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung, außer
		  o Rituximab (Absetzen mind. 2 Wochen vor Studienbeginn)
		• HSZT oder anti-CD22 Immuntherapie ≤ 4 Monate vor Randomisierung
		• GvHD Grad ≥ 2 oder eine chronische GvHD
		• Periphere, absolute Lymphoblastenzahl ≥ 10.000/µl
		• Bekannte systemische Vaskulitiden
		• Primäre oder sekundäre Immundefekte (z. B. HIV)
		• Akute oder chronische Hepatitis B oder C
		• Größere Operation ≤ 4 Wochen vor Randomisierung
		• Instabiler und schwerwiegend unkontrollierbarer medizinischer Zustand (z. B. instabile kardiale oder pulmonale Funktion)
		• Aktive maligne Erkrankung außer Hautkrebs, Gebärmutterhalskrebs oder lokalisierter Prostatakrebs, welche mit Bestrahlung oder operativ behandelt wurden.
		• Andere Krebsformen innerhalb der letzten 2 Jahre
		• LVEF ≤ 45 % oder NYHA Stadium III oder IV
		• NYHA Klasse ≥ 3
		• QTcF Interval > 470 msec (basierend auf 3 aufeinanderfolgenden EKGs)
		• Myokardinfarkt ≤ 6 Monate vor Randomisierung
		• Vorgeschichte klinisch relevanter ventrikulärer Arrhythmien, unerklärbare Ohnmachtsanfälle oder chronische Bradykardien, außer bei Patienten mit Herzschrittmacher
		• Unkontrollierte Elektrolytstörungen, die das QT-Intervall beeinflusst haben können (z. B. Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypomagnesiämie)
		• Chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder Alkoholabhängigkeit
		• VOD/SOS in der Anamnese
		• Applikation von Lebendimpfstoffen ≤ 6 Wochen vor Randomisierung
		• Unkontrollierbare aktive systemische Infektionen (virale, bakterielle oder Pilzinfektionen) oder ehemalige (≤ 4 Monate) Infektionen tiefer Kompartimente
		• Allergische Reaktionen auf humanisierte, monoklonale Antikörper
		• Schwangere und Stillende
		• Keine Benutzung effektiver Verhütungsmethoden während der Studie und bis ≤ 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Teil des Studienteams oder deren Verwandte sowie Pfizer Mitarbeiter, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind • Teilnahme an anderen klinischen Studien (Phase 1-4) innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung bis zum Studienende • Andere schwerwiegende akute oder chronische, physische oder psychiatrische Erkrankungen oder auch Laborwerte, die das Risiko, das mit der Studienteilnahme oder der Applikation der Studienmedikation assoziiert ist, erhöhen könnten, oder die mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit an 129 Studienzentren (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Kroatien, Niederlande, Polen, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Ungarn, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Inotuzumab Ozogamicin (Interventionsarm):** • Verabreichung von max. 6 Therapiezyklen, 28 Tage/Zyklus o Zyklus 1 dauerte 21 Tage, konnte aber auf 28 Tage verlängert werden, wenn der Patient eine CR/CRi erreicht hat und/oder um sich von Toxizitäten zu erholen • Alle weiteren Zyklen dauerten 28 Tage • Dosierung/Zyklus: 0,8 mg/m^2 KOF (i. v.) über 1 h (± 15 min) an Tag 1, gefolgt von 0,5 mg/m^2 KOF (i. v.) über 1 h (± 15 min) an Tag 8 und Tag 15 (Gesamtdosis = 1,8 mg/m^2 KOF) • Dosisreduktion bei Patienten in CR oder CRi nach Zyklus 1 auf eine Gesamtdosis von 1,5 mg/m^2 KOF (i. v.). 0,5 mg/m^2 KOF (i. v.) an Tag 1, Tag 8,und Tag 15 für alle weiteren Zyklen • Um bei Patienten, die einer HSZT zugeführt werden sollten, einer kumulativen Hepatotoxizität vorzubeugen, wurde eine Therapie von max. 2 Zyklen mit Inotuzumab Ozogamicin bzw. eine Therapie mit der geringsten Anzahl an Zyklen, die zum Erreichen einer CR/CRi führen, empfohlen **Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (Kontrollarm):** <u>Fludarabin + Cytarabin + GCS-F (FLAG)</u> • Verabreichung von max. 4 Therapiezyklen, 28 Tage/Zyklus • Gleichzeitige Verabreichung von Fludarabin und Cytarabin an Tag 1 jedes Zyklus. G-CSF wurde nach Therapiestandard des Studienzentrums verabreicht • Dosierung/Zyklus: Cytarabin 2 g/m^2 KOF (i. v.) über 4 h, gefolgt nach 4 h von 30 mg/m^2 KOF (i. v.) Fludarabin über 30 min an Tag 1 - 5 und G-CSF mit 5µg/kg/Tag oder gemäß Therapiestandard des Studienzentrums • Anpassungen der Fludarabin Dosierung waren basierend auf der Kreatinin-*Clearance* erlaubt <u>Cytarabin + Mitoxantron (Ara-C/MXN)</u> • Verabreichung von max. 4 Therapiezyklen, 15 bis 20 Tage pro Zyklus • Verabreichung von 12 mg/m^2 KOF MXN (i. v.) über 20 min und von 200 mg/m^2 KOF Ara-C durch eine kontinuierliche Infusion (i. v.) über 7 Tage

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• An Tagen 2 bis 3 erneute Verabreichung von 12 mg/m2 KOF MXN (i. v.) über 20 min • Die initiale MXN Dosis konnte bis auf 8 mg/m2, basierend auf Patientenalter, Komorbiditäten oder vorheriger Anthrazyklin-Therapie, reduziert werden <u>Hochdosis-Cytarabin (HIDAC)</u> • Verabreichung von max. 12 Dosen HIDAC • Ein 2. Behandlungszyklus war nach hämatologischer Regeneration erlaubt • Für Patienten ≥ 55 Jahren konnte die Ara-C Dosis auf bis zu 1,5 g/m2 KOF reduziert werden • Für Patienten > 60 Jahren musste die Ara-C Dosis auf 1,5 g/m2 KOF reduziert werden • Eine Reduktion der Ara-C Dosis war für Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz erlaubt • Dosierung: 3 g/m2 KOF Ara-C (i. v.) über 1 bis 3 h alle 12 h bis zu 12 Dosen von Tag 1 bis Tag 6 des Zyklus
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	**Primäre Ziele:** <u>Remissionsrate (CR/CRi):</u> • Untersuchung der Remissionsraten nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes • CR ist definiert durch die Detektion von < 5 % Blasten im Knochenmark und der Abwesenheit vom Blasten im peripheren Blut, sowie einer hämatologischen Regeneration (AZN ≥ 1.000/µl und Thrombozytenanzahl ≥ 100.000/µl) sowie dem Fehlen einer extramedullären Manifestation der Erkrankung • CRi (komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration) ist definiert wie CR, außer AZN < 1.000/µl und Thrombozytenanzahl < 100.000/µl • Knochenmarksproben zur Bestimmung der CR/CRi wurden zum Zeitpunkt des *Screenings*, sowie an Tag 16 und 28 der Zyklen 1, 2 und 3, und folgend alle 1 bis 2 Zyklen, bei der letzten Behandlungsvisite, während der Folgeuntersuchungen sowie bei klinischer Notwendigkeit entnommen • Für Patienten im Kontrollarm konnten die Knochenmarksproben verspätet (bis zu Tag 35), jedoch vor Beginn eines neuen Therapiezyklus, entnommen werden • Knochenmarksproben wurden in den Studienzentren, aber auch unabhängig von einem zentralen Labor analysiert <u>Gesamtüberleben (OS):</u> • Untersuchung des Gesamtüberlebens nach Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Behandlung mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes • Definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tag des Versterbens unabhängig von der Todesursache • Patienten mit unklarem Todesdatum wurden zum Zeitpunkt desletzten Kontakts zensiert

		Sekundäre Ziele: Progressionsfreies Überleben (PFS) • PFS ist definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt des Eintretens folgender Ereignisse: o Tod o Fortschreitende Erkrankung ▪ Objektives Fortschreiten der Erkrankung ▪ Rezidiv nach CR/CRi ▪ Abbruch der Behandlung aufgrund Verschlechterung des Gesundheitszustandes o Start einer erneuten Induktionstherapie oder einer HSZT nach Behandlung ohne vorausgegangene CR/CRi • Patienten ohne PFS im Untersuchungszeitraum wurden am Tag der letzten Untersuchung zensiert • Patienten mit einem PFS-Ereignis nach > 28 Tagen oder > 12 Wochen seit einer vorherigen Untersuchung wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert MRD-Negativität • MRD-Negativität ist definiert als < 1 x 10^{-4} Blasten zum frühesten Zeitpunkt nach Erreichen einer CR/CRi • MRD-Analysen wurden mind. einmal bei Patienten mit vorheriger CR/CRi durchgeführt • Knochenmarksproben, die während des *Screenings* und der Studie entnommen wurden, wurden bezüglich des MRD-Status in einem zentralen Labor ausgewertet Dauer der Remission (DOR) • DOR ist definiert als Zeitraum ab dem ersten Zeitpunkt, an dem eine CR oder CRi erreicht wurde, bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression • Wenn ein Patient zuerst eine CRi statt einer CR erreicht hatte, war der Beginn der DOR der Tag, an dem die CRi dokumentiert wurde • DOR wurde nach der Auswertung des Prüfarztes bestimmt, da die Knochenmarksproben erst nach der Abschlussvisite zu den zentralen Laboren geschickt wurden HSZT-Rate • Definiert als die Anzahl der Patienten, die auf die Studienmedikation ansprachen und die aufgrund des Vorhandenseins eines geeigneten Spenders nach Ermessen des Prüfarztes eine HSZT erhalten haben • Diese Patienten blieben zur Untersuchung auf Nebenwirkungen, Krankheitsprogression und Überleben in der Langzeit-Nachbeobachtungsphase Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Aussagen von Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität wurden anhand von Fragebögen, welche von den Patienten selbst ausgefüllt wurde (*Patient-Reported Outcomes, PRO*) erhoben und ausgewertet • Allgemein: EQ-5D-3L sowie EQ-5D VAS • Krankheitsspezifisch: EORTC QLQ-C30, Version 3.0 • Beantwortung der Fragebögen zur *Baseline* und an Tag 1 jedes Therapiezyklus sowie am letzten Behandlungstag Nebenwirkungen • Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation inklusive VOD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Venöse okklusive Leberkrankheit)/SOS (*Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome*)-Rate • Unerwünschte Ereignisse (UE) werden nach den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), Version 3.0. eingestuft und Patienten in beiden Behandlungsgruppen 42 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation bzgl. UE nachbeobachtet • VOD/SOS-Fälle in beiden Behandlungsgruppen werden ungeachtet der Kausalität oder des Schweregrades für bis zu 2 Jahre nach Randomisierung als SUE berichtet **Explorative Ziele:** • Auswertung der Pharmakokinetik von Inotuzumab Ozogamicin zur Festlegung und Empfehlung der Dosierung • Evaluierung des Einflusses von Inotuzumab Ozogamicin auf das QT-Intervall (nach QTcF) • Charakterisierung, ob die Exposition von Inotuzumab Ozogamicin Auswirkung auf zirkulierende micro-RNA hat **Validierungen:** Die Validierungen von Messinstrumenten sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Gemäß *Amendment* 2 wurde der sekundäre Endpunkt TTR entfernt, da DOR und PFS als bessere Methoden zur Bewertung des Behandlungsansprechens betrachtet wurden • Gemäß der zweiten Änderung im SAP wurde OS als primärer Endpunkt eingeordnet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Allgemein** Die Stichprobengröße wurde so kalkuliert, dass die Unterschiede bezüglich beider primärer Endpunkte zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm adäquat bewertet werden konnten, indem der α-Fehler zwischen beiden Endpunkten gleichmäßig aufgeteilt wurde. **Fallzahl und Teststärke zur Auswertung von CR/CRi** Bei einer Fallzahl von 218 Patienten und α = 0,0125 (einseitig) hat die Studie mind. 88,5 % Teststärke zur Erfassung von Unterschieden bezüglich der Remissionswahrscheinlichkeiten von 61 % im Interventionsarm und 37 % Kontrollarm. **Fallzahl und Teststärke zur Auswertung von OS** Das Studiendesign wurde so angelegt, dass für das OS ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einer Teststärke von 80 % und einem α = 0,0125 (einseitig) erfasst werden konnte (*Hazard Ratio* (HR) = 0,67, was einem medianen Überleben von 6,45 Monaten im Interventionsarm und 4,30 Monaten im Kontrollarm entspricht). Es wurde hierzu eine Vergrößerung der Studienpopulation von 2 Patienten/Monat für die ersten 6 Monate angenommen und ein Zuwachs von 9,33 Patienten/Monat in den darauffolgenden Monaten. Es wurde zusätzlich angenommen, dass ca. 3 Monate nach Beginn der Nachbeobachtungszeit des letzten eingeschlossenen Patienten etwa 20 % der Patienten im Kontrollarm innerhalb von 15 Tagen und insgesamt 25 % sowie insgesamt 5 % der Patienten im Interventionsarm aufgrund der Abwesenheit bei den Folgeuntersuchungen (*Lost to follow-up*) von der Studie ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund dieser Annahmen wird eine Stichprobengröße von 248 Patientenereignissen benötigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Rekrutierung der Patienten wurde fortgeführt bis die Stichprobengröße 325 Patienten für OS umfasste, außer der E-DMC stoppte die Rekrutierung früher.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalysen** Zwei Interimsanalysen wurden für den primären Endpunkt OS durchgeführt. Diese wurden zu Zeitpunkten durchgeführt, als etwa (1) 25 % und (2) mind. 60 % der notwendigen OS-Ereignisse (248 geplante Gesamtereignisse) eingetroffen waren. Durch die erste Interimsanalyse wurde ausschließlich die Machbarkeit der Studie überprüft und mit der 2. Interimsanalyse sowohl die Wirksamkeit der Studienmedikation als auch Machbarkeit der Studie überprüft. Das Studienteam hatte keine Kenntnis über die Daten der Interimsanalysen sowie bis zum Studienende über die OS-Analysen. **Vorzeitiger Studienabbruch:** Die Studie konnte vorzeitig gestoppt werden, wenn der p-Wert der 1. OS-Interimsanalyse (62 Ereignisse) > 0,61 war (HR > 1,07), oder der p-Wert der 2. OS-Interimsanalyse (149 Ereignisse) > 0,17 war (HR > 0,86) oder bzgl. der Wirksamkeit, wenn der p-Wert <0,003 (HR < 0,64) war
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung via *Interactive Voice Response System* (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Randomisierungsverhältnis:** 1:1 **Strata:** • Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate) • *Salvage*-Therapie 1/2 • Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 55/< 55 Jahre)
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	**Übermittlung der Zuteilung** Durch IVRS ***Allocation Concealment*** Methodenimmanent durch IVRS
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?	**Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch IVRS **Aufnahme in die Studie** Durch Prüfarzt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) Bewertung des primären Endpunktes CR/CRi durch EAC verblindet; ansonsten Auswertungen der Endpunkte nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Zielkriterien:** <u>Remissionsraten (CR/CRi)</u> • Primäre Auswertung anhand eines einseitigen χ^2-Tests mit α = 0,0125 und einem Konfidenzintervall (KI) von 97,5 % • Statistische Methoden für die Sensitivitätsanalysen von CR/CRi: o *Logistic Regression Multiple Imputation* (MAR und MNAR) o *Weighted* χ^2-Test <u>Gesamtüberleben (OS)</u> • Primäre Auswertung anhand eines einseitigen, stratifizierten *Log-Rank*-Tests mit α = 0,0125 • Bestimmung des HR mit einem zweiseitigen KI von 97,5 % mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell • Bestimmung des medianen Überlebens mit zweiseitigem KI von 95 % anhand der Kaplan-Meier Methode • Statistische Methoden für die Sensitivitätsanalysen von OS: o *Cox Proportional Hazard*-Modell **sekundäre Zielkriterien:** <u>PFS</u> • Auswertung anhand eines stratifizierten *Log-Rank*-Tests mit α = 0,05 • Auswertung des medianes PFS anhand der Kaplan-Meier Methode • Bestimmung des HR mit einem KI von 97,5 % mittels *Cox Proportional Hazard* -Modell • Auswertung der zensierten Intervalle anhand SAS ICLIFETEST <u>DOR</u> • Auswertung anhand stratifiziertem *Log-Rank*-Test mit α = 0,05 • Auswertung der medianen DOR anhand der Kaplan-Meier Methode • Bestimmung des HR mit einem KI von 97,5 % mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		MRD-Negativität • Auswertung anhand eines einseitigen χ^2-Tests mit $\alpha = 0{,}0125$ und einem Konfidenzintervall (KI) von 97,5 % HSZT • Bestimmung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Medians, sowie der Spanne der Patienten • Auswertung anhand stratifiziertem *Log-Rank*-Test mit $\alpha = 0{,}05$ • Auswertung anhand eines χ^2-Tests oder *Fisher's Exact*-Tests • Bestimmung des KI mittels der Verteilungsmethode nach Collett Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Auswertung anhand eines *Repeated Measures Mixed Effects*-Modells Nebenwirkungen • Auswertung anhand eines χ^2-Tests oder *Fisher's Exact*-Tests **Analysepopulationen** *Intention to Treat*-(ITT)-Population: ITT218 (umfasst die 218 ersten randomisierten Patienten): • Population zur Berechnung aller Endpunkte bis auf OS, PFS und Sicherheit mITT218 (umfasst die ersten 218 randomisierten Patienten, welche die zugeteilte Behandlung erhielten) • Population für Sensitivitätsanalysen zu den primären Endpunkten CR/CRi und OS ITT (umfasst insgesamt alle 326 randomisierten Patienten) • Population zur primären Berechnung von OS und PFS *Per-Protocol*-(PP)-Population (umfasst alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Studiendosis erhielten sowie keine groben Protokollverstöße aufwiesen und die adequaste *Baseline*-Werte aufwiesen) • Population für Sensitivitätsanalysen der primären Endpunkte *PRO-Evaluable*-Population (umfasst alle randomisierten Patienten, welche die Studienmedikation erhalten haben und einen Fragebogen zur *Baseline* sowie mindestens einen weiteren nach der Ausgangsbewertung ausgefüllt haben) • Population zur Analyse der Daten des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-3L *Safety*-Population (umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhalten haben) • Population zur Berechnung der Nebenwirkungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen**
		
		<u>Remissionsrate (CR/CRi)</u>
		• Randomisierungsfaktoren
		  o Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/≥ 12 Monate)
		  o *Salvage*-Status (1/2)
		  o Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 55/< 55 Jahre)
		• *Salvage*-Status nach CRF (1/2)
		• Zytogenetik (diploid (normal)/Ph^+ vs. t(4;11)/andere)
		• HSZT vor Studieneinschluss (ja/nein)
		• Knochenmarksblasten zur *Baseline* (< 50 %/≥ 50 %)
		• Periphere Blastenanzahl zur *Baseline* (0/µl/> 0 - 1.000/µl/ > 1.000/µl)
		• CD22-Expression zur *Baseline* (Strata waren nicht vorab definiert)
		
		<u>Gesamtüberleben (OS)</u>
		• Randomisierungsfaktoren
		  o Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/ ≥ 12 Monate)
		  o *Salvage*-Status (1/2)
		  o Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 55/< 55 Jahre)
		• *Salvage*-Status nach CRF (1/2)
		• Zytogenetik (diploid (normal)/Ph^+/t(4;11)/andere)
		• HSZT vor Studieneinschluss (ja/nein)
		• Knochenmarksblasten zur *Baseline* (< 50 %/≥ 50 %)
		• Periphere Blastenanzahl zur *Baseline* (0/µl/> 0 - 1.000/µl/ > 1.000/µl)
		• Remissionstyp (CR/CRi)
		• MRD-Status zum Zeitpunkt des Erreichens eines CR oder CRi (ja/nein)
		• CD22-Expression zur *Baseline* (Strata waren nicht vorab definiert)
		• HSZT nach Randomisierung (ja/nein)
		
		<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>
		• Randomisierungsfaktoren
		  o Dauer der ersten Remission (< 12 Monate/ ≥ 12 Monate)
		  o *Salvage*-Status (1/2)
		  o Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 55/< 55 Jahre)
		• *Salvage*-Status nach CRF (1/2)
		
		<u>MRD-Negativität</u>
		• Nach hämatologischer Remission (CR/CRi)
		<u>Dauer der Remission (DOR)</u>
		• HSZT nach Randomisierung (ja/nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sensitivitätsanalysen Remissionsrate (CR/CRi) • mITT-Population • PP-Population • Auswertung durch den Prüfarzt (ITT218) • Annahme, dass unbehandelte Patienten *Responder* sind (ITT218) • *Logistic Regression Multiple Imputation* (MAR und MNAR) (ITT218) • *Weighted* χ^2-Test (ITT218) OS • mITT-Population • PP-Population • *Cox Proportional Hazard*-Modell • Stratifizierter *Log-Rank*-Test PFS • Intervallzensierung
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die 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	**Datenschnitt 02.10.2014:** Gesamt a) n = 279 b) n = 259 c) n = 218 Nach Behandlungsgruppe *Inotuzumab Ozogamicin* a) n = 141 b) n = 139 c) n = 109 *Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes* a) n = 138 b) n = 120 c) n = 109 **Datenschnitt 08.03.2016:** Gesamt a) n = 326 b) n = 307 c) n = 326

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nach Behandlungsgruppe *Inotuzumab Ozogamicin* a) n = 164 b) n = 164 c) n = 164 *Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes* a) n =162 b) n =143 c) n =162
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Datenschnitt 02.10.2014:** Inotuzumab Ozogamicin • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 0) • Tod (n = 67) • *Lost to follow-up* (n = 0) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 1) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 0) Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 0) • Tod (n = 56) • *Lost to follow-up* (n = 0) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 23) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 0) **Datenschnitt 08.03.2016:** Inotuzumab Ozogamicin • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 0) • Tod (n = 122) • *Lost to follow-up* (n = 1) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 1) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 1) Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 0) • Tod jeglicher Ursache (n = 130) • *Lost to follow-up* (n = 1) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 16) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenschnitt 04.01.2017 (offizielles Studienende): <u>Inotuzumab Ozogamicin</u> • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 30) • Tod (n = 131) • *Lost to follow-up* (n = 1) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 1) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 1) <u>Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes</u> • Studie wurde vollständig abgeschlossen (n = 11) • Tod jeglicher Ursache (n = 136) • *Lost to follow-up* (n = 1) • Vorzeitige Beendigung der Studie durch den Sponsor (n = 0) • Verweigerung weiterer Nachbeobachtung (n = 13) • Medikationsfehler ohne assoziiertes UE (n = 0) • Andere (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Aufnahme des ersten Patienten: 02.08.2012 • Primär geplantes Studienende: 01.02.2016 • Studienende: 04.01.2017 • Letzter Patient randomisiert: 04.01.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. Quelle: (79-82)		

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

Patientenfluss der Studie INO-VATE ALL:

Randomisiert (n = 218)
Datenschnitt 02.10.2014 → Analysepopulation: Wirksamkeit (CR/CRi)

Randomisiert (n = 326)
Datenschnitt 08.03.2016 → Analysepopulation: Wirksamkeit (OS) (n = 326), Sicherheit (n = 307)

Randomisiert, aber nie behandelt (n = 19)

Inotuzumab Ozogamicin (n = 164)

Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (n = 162)

Follow-up

Gründe Behandlungsabbruch (n = 164)
- Tod (n = 7)
- Abschluss der maximal erlaubten Behandlung (n = 10)
- Resistente Erkrankung (n = 18)
- Progression oder Rezidiv (n = 24)
- UE (n = 27)
- Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (n = 2)
- Protokollverletzung (n = 2)
- *Lost to follow-up* (n = 0)
- Verweigerung der Fortführung der Behandlung durch den Patienten, aus anderen Gründen als UE (n = 1)
- Vollständiges Ansprechen (n = 64)
- Andere (n = 9)

Gründe Studienabbruch (n = 125)
- Tod (n = 122)
- *Lost-to-follow-up* (n = 1)
- Abbruch durch den Patienten (n = 1)
- Andere (n = 1)

Noch in der Studie beim Datenschnitt 08.03.2016 (n = 39)

Gründe Behandlungsabbruch	**FLAG (n = 93)**	**MTX/AraC (n = 33)**	**HIDAC (n = 17)**	**Gesamt (n = 143)**
Tod	4	1	1	6
Abschluss der maximal erlaubten Behandlung	0	0	1	1
Resistente Erkrankung	46	7	9	62
Progression oder Rezidiv	12	7	1	20
UE	3	5	2	10
Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands	1	1	2	4
Protokollverletzung	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Verweigerung der Behandlung durch den Patienten, aus anderen Gründen als UE	6	2	1	9
Vollständiges Ansprechen	12	9	0	21
Andere	9	1	0	10

Gründe Studienabbruch	**FLAG (n = 91)**	**MTX/AraC (n = 35)**	**HIDAC (n = 21)**	**Gesamt (n = 147)**
Tod	85	27	17	129
Lost to follow-up	0	1	0	1
Abbruch durch den Patienten	5	7	4	16
Andere	1	0	0	1

Noch in der Studie beim Datenschnitt 08.03.2016	**FLAG**	**MTX/AraC**	**HIDAC**	**Gesamt**
	11	3	1	15

Analyse-population

Wirksamkeit (CR/CRi) (n = 109)
Wirksamkeit (OS) (n = 164)
Sicherheit (n = 164)

	FLAG	**MTX/AraC**	**HIDAC**	**Gesamt**
Wirksamkeit (CR/CRi)	69	25	15	109
Wirksamkeit (OS)	102	38	22	162
Sicherheit	93	33	17	143

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 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INO-VATE ALL (B1931022)

Studie: INO-VATE ALL (B1931022)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht INO-VATE ALL(B1931022): An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (81-83)	A
Studienprotokoll INO-VATE ALL(B1931022): An Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin Compared to a Defined Investigator's Choice in Adult Patients with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (79)	B
Studienpublikation INO-VATE ALL (B1931022): Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England journal of medicine (2016) (54)	C
Studienregistereintrag INO-VATE ALL (B1931022): A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (75-78).	D

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:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der INO-VATE ALL um eine internationale randomisierte Phase-III Studie, bei der die Zuteilung mittels validierter Software erfolgte

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie INO-VATE ALL handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie INO-VATE ALL handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III Studie, bei der weder Behandler noch Weiterbehandler verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Da es sich bei der Studie um eine randomisierte zweiarmige Studie handelt, bei der die Patienten verdeckt und unabhängig sowie unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika den beiden Therapiearmen zugeordnet wurden, wird trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als *niedrig* eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie INO-VATE ALL um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberlebens unverblindet erfolgte. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Endpunkt: Remissionsrate (CR/CRi, CR, CRi)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Das hämatologische Ansprechen auf die Therapie während der INO-VATE ALL-Studie wurde für die ITT218 (Datenschnitt 02.10.2014) durch ein EAC, ein unabhängiges, verblindetes Expertengremium ausgewertet. Diese Auswertung zeigte keine maßgeblichen Unterschiede zur Auswertung durch die Prüfärzte (*Investigator's Assessment*). Zum Datenschnitt vom 08.03.2016 erfolgte die ITT-Auswertung nur auf Basis der Prüfarztbewertung und war daher nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung kann Aufgrund des Fehlens einer Verblindung der Endpunkterheber zum Zeitpunkt der Auswertung der ITT-Population (Datenschnitt 08.03.2016) von einem *hohen* Verzerrungspotenzial des Endpunktes Remissionsrate ausgegangen werden.

Endpunkt: MRD-Negativitätsrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Der MRD-Status wurde anhand nationaler und internationaler objektiver Kriterien für die Patienten bestimmt. Die Bestimmung der MRD-Negativität wurde durch ein zentrales Referenzlabor durchgeführt. Durch die zentrale und computergestützte Auswertung der MRD-Negativität ist davon auszugehen, dass diese objektiv und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt wurde.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der MRD-Status ist medizinisch sinnvoll nur bei Patienten mit schon eingetretener Remission bestimmbar, da das molekulare Ansprechen erst nach dem hämatologischen Ansprechen eintritt. Dadurch, dass der MRD-Status nur bei Patienten bestimmt wurde, die eine Remission erreicht haben, basiert die Auswertung dieses Endpunktes nur auf den Patienten, die eine CR/ CRi erreicht haben, und nicht auf allen Patienten. Hierdurch ist das ITT-Prinzip verletzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Aufgrund der Objektivität der Endpunkterhebung, der transparenten und konsistenten Berichterstattung sowie der ergebnisunabhängigen Darstellung ist ein *niedriges* Verzerrungspotenzial des Endpunktes MRD-Negativität anzunehmen.

Endpunkt: Direkte HSZT-Rate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Der Erhalt einer HSZT ist ein objektives, eindeutig sichtbares Ereignis und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns hatte der Prüfarzt, dem die Entscheidung zur Durchführung einer HSZT oblag, Kenntnis der Studienmedikation der behandelten Patienten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für den Erhalt einer HSZT ist ein gutes und möglichst tiefes Ansprechen (Erreichen einer CR/CRi, nach Möglichkeit mit MRD-Negativität, erhoben nach national- und international anerkannten Kriterien) eine relevante Voraussetzung. Dennoch sind weitere Parameter wie die körperliche Verfassung und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten wichtige Kriterien für den Erhalt einer HSZT, welche vom Prüfarzt fachlich bewertet werden. Daher ist die finale Entscheidung, ob eine HSZT durchgeführt werden kann, maßgeblich von der Einschätzung des Prüfarztes abhängig. Diese Beurteilung des Prüfarztes kann potenziell subjektiv geprägt sein und durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst werden.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Trotz der transparenten und konsistenten Darstellung der Studienergebnisse und der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ist die finale Entscheidung für den Erhalt einer HSZT maßgeblich von der Einschätzung des Prüfarztes bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten abhängig. Da diese Entscheidung von der potenziell subjektiven Einschätzung des Prüfarztes geprägt sein könnte und eine Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit vorlag, wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes HSZT abschließend als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie INO-VATE ALL um eine offene, zweiarmige Studie. Die krankheitsspezifischen Symptome wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung hatten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Durch die reduzierte Anzahl an Patienten im Kontrollarm, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse Angaben zu diesem Endpunkt machten, ist eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunktes nicht auszuschließen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der geringen Anzahl von Patienten zum Zeitpunkt im Kontrollarm der Datenanalyse als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Die INO-VATE ALL-Studie ist eine offene, zweiarmige Studie. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuteilung haben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Durch die reduzierte Anzahl an Patienten im Kontrollarm, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse Angaben zu diesem Endpunkt machten, ist eine potenzielle Verzerrung dieses Endpunktes nicht auszuschließen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, D

Trotz der transparenten Darstellung der Methodik zur Analyse des Endpunktes sowie der konsistenten Darstellung der Ergebnisse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der geringen Anzahl von Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt der Datenanalyse als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen: SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Die INO-VATE ALL-Studie ist eine offene, zweiarmige Studie. Die Nebenwirkungen wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuteilung der Patienten. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Durch die fehlende Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit sowohl der Behandler, als auch der Patienten, und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Gruppen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als *hoch* eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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: