

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**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: Inotuzumab Ozogamicin

Datum der Veröffentlichung: 16. Oktober 2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	19
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	19
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	20
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	22
2.5.4 Statistische Methoden.....	34
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	40
2.6.2 Mortalität.....	46
2.6.3 Morbidität.....	48
2.6.4 Lebensqualität	54
2.6.5 Subgruppenanalysen	54
2.6.6 Sicherheit	54
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	63
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Inotuzumab Ozogamicin.....	63
3.2 Design und Methodik der Studie	63
3.3 Wirksamkeit	65
3.4 Lebensqualität	67
3.5 Sicherheit.....	67
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
5 Zusammenfassung der Bewertung	70
Referenzen	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie B1931022.....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie B1931022	16
Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie B1931022.....	19
Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie B1931022 auf Studienebene	20
Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie B1931022.....	21
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität.....	22
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität.....	23
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	30
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit	30
Tabelle 10: Allgemeine Angaben Studie B1931022	42
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B1931022 zu Baseline	44
Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie B1931022.....	46
Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt komplette Remission (CR / CRi) in der Studie B1931022.....	48
Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt MRD-Negativität in der Studie B1931022.....	49
Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Rate an Stammzelltransplantationen in der Studie B1931022.....	51
Tabelle 16: Rücklaufquote der EQ-5D-VAS in der Studie B1931022	52
Tabelle 17: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 in der Studie B1931022	53
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie B1931022.....	55
Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie B1931022	56
Tabelle 20: UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie B1931022.....	58
Tabelle 21: SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in der Studie B1931022.....	59
Tabelle 22: Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE in der Studie B1931022.....	61
Tabelle 23: UE von besonderem Interesse in der Studie B1931022	62
Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie B1931022	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens47

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
CR	Komplette Remission
CRF	Case Report Form
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions
FLAG	Fludarabin + Cytarabin + G-CSF
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HIDAC	Hochdosiertes Cytarabin
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention-to-treat
MRD	Minimale residuale Resterkrankung
n / N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFS	Progressionsfreies Überleben
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv

PP	Per-Protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert oder refraktär
RNA	Ribonukleinsäure
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation/en
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VOD	Venöse okklusive Leberkrankheit
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

Hintergrund

Inotuzumab Ozogamicin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin in seiner Sitzung am 10. Oktober 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Juli 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen rapiden Krankheitsverlauf und eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist. ALL macht etwa 20 % der akuten Leukämien im Erwachsenenalter aus. Die Inzidenz der ALL wird auf 1,28 Fälle pro 100.000 Personen im Jahr geschätzt [5]. Charakteristisch für die ALL ist die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt [6,10].

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläufer-ALL und reife B-ALL. Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common-B-ALL und prä-B-ALL. Die B-Vorläufer-ALL stellt die häufigste Form der ALL dar [10].

Charakteristisch für einzelne ALL-Subtypen sind Chromosomentranslokationen. Durch den Austausch (Translokation) von Abschnitten zwischen den Chromosomen 9 und 22 entsteht beispielsweise das sogenannte Philadelphia-Chromosom [5]. Träger dieses Chromosoms werden als Philadelphia-Chromosom-positiv (Ph⁺) bezeichnet. Eine Ph⁺ ALL gilt als ungünstiger Prognosefaktor bei der ALL; die von dieser zytogenetischen bzw. molekularen Aberration betroffenen Patienten unterliegen daher einem hohen Risiko [5,10]. Mit einer Inzidenz von 20 bis 40 % innerhalb der B-Vorläufer-ALL ist das Auftreten des Philadelphia-Chromosoms die häufigste wiederkehrende Aberration bei der ALL [3,7,20].

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt. Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z. B. Gingivahyperplasie, Hepato-/Splenomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der schnellen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher [3].

Behandlungsstandard bei der rezidierten oder refraktären (r/r) ALL ist eine Chemotherapie, die sich an verschiedenen Merkmalen der ALL orientiert und subgruppenspezifisch festgelegt wird. Als Behandlungsziel wird in Leitlinien das Erreichen einer kompletten Remission mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) beschrieben [3,5].

Inotuzumab Ozogamicin

„Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate, ADC) und besteht aus einem rekombinanten humanisierten, gegen CD22 gerichteten monoklonalen IgG4-kappa-Antikörper (mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt), der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist.“ [18]

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Besponsa® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

In der Fachinformation wird folgendes Dosierungsschema für den 1. Zyklus und für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung vorgegeben [18]:

	Tag 1	Tag 8 ^a	Tag 15 ^a
Dosierungsschema für den 1. Zyklus			
Alle Patienten:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	21 Tage ^b		
Dosierungsschema für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung			
Patienten, die eine CR^c oder CRi^d erreicht haben:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ^e		
Patienten, die keine CR^c oder CRi^d erreicht haben:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ^e		

Abkürzungen: ANC = absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*); CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration.

^a ± 2 Tage (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben)

^b Für Patienten, die eine CR/CRi erreichen und/ oder die sich von etwaiger Toxizität erholen, kann die Zyklusdauer auf bis zu 28 Tage verlängert werden (entsprechend eines 7-tägigen behandlungsfreien Intervalls ab Tag 21).

^c CR wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut, vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

^d CRi wird definiert als < 5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; unvollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ und/ oder ANC $< 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

^e 7-tägiges behandlungsfreies Intervall ab Tag 21

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie

- Studie 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)"

Supportive Studie

- Studie B1931010: "An Open-Label, Phase 1/2 Study of Inotuzumab Ozogamicin in Subjects with Relapsed or Refractory CD22-Positive Acute Lymphocytic Leukemia"

Die einarmige Studie B1931010 der Phase I/II wird in der Nutzenbewertung aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht dargestellt.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Inotuzumab Ozogamicin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Inotuzumab Ozogamicin [14]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie B1931022 [12,13,15,16,17]
- Publikation zur Studie B1931022 [8]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Inotuzumab Ozogamicin basieren auf der Zulassungsstudie B1931022. Das Design und die Intervention der Studie B1931022 werden in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie B1931022

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen. In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer vom Prüfarzt vor Randomisierung gewählten Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit einer r/r CD22-positiven B-Zell-ALL, die für eine Salvage-Behandlung (Salvage-Behandlung 1 oder Salvage-Behandlung 2) geeignet sind, untersucht.</p> <p>Patienten wurden stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der ersten Remission (< 12 Monate oder ≥ 12 Monate) • Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2) • Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 Jahre oder ≥ 55 Jahre) <p>in den Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) oder den Kontrollarm (vom Prüfarzt gewählte Chemotherapie) randomisiert.</p> <p>Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, erhalten Inotuzumab Ozogamicin für bis zu 6 Zyklen. Der Prüfarzt kann für Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, zwischen folgenden drei Chemotherapien auswählen: Fludarabin</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>+ Cytarabin + G-CSF (FLAG) für bis zu 4 Zyklen <u>oder</u> Cytarabin und Mitoxantron für bis zu 4 Zyklen <u>oder</u> hochdosiertes Cytarabin (HIDAC) für bis zu 2 Zyklen.</p> <p>Um die Charakteristika der Population mit r/r ALL widerzuspiegeln, sollte die Anzahl derjenigen Patienten, die aufgrund der Salvage-Behandlung 2 randomisiert wurden, nicht mehr als ein Drittel der gesamten Studienpopulation umfassen. Ebenso wird die Anzahl an Patienten mit Philadelphia-Chromosom auf ungefähr 20 % der gesamten Studienpopulation beschränkt.</p> <p>Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase (28 Tage vor Randomisierung), eine Behandlungsphase (beginnend mit der ersten Dosis der Studienmedikation bis einschließlich zur Abschlussvisite [end-of-treatment visit], die ungefähr 4 Wochen nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen soll) sowie einen Follow-up-Zeitraum.</p> <p>Patienten erhalten je nach Behandlungsarm, Wahl des Prüfarztes und Ansprechen auf die Therapie eine Studienbehandlung für 1 bis 6 Zyklen. Die Behandlung mit Studienmedikation(en) kann vor Zyklus 6 wegen einer neuen Anti-Krebs-Therapie (als Konditionierung vor einer SZT), wegen Krankheitsprogression, wegen Verweigerung des Patienten oder wegen unzumutbaren Toxizitäten abgebrochen werden, je nachdem was eher auftritt.</p> <p>Patienten mit einem Ansprechen auf die Behandlung und einem geeigneten Spender dürfen sich nach Ermessen des Prüfarztes einer SZT unterziehen.</p> <p>Nach Beendigung der Studienbehandlung werden Patienten folgendermaßen nachverfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezüglich der Krankheitsprogression bis zu 2 Jahre nach Randomisierung, sofern der Patient zuvor keinen Progress erlitten hat • bezüglich potentiellen Fällen einer venösen okklusiven Leberkrankheit (VOD) / sinusoidalem Obstruktionssyndrom (SOS) bis zu 2 Jahre nach Randomisierung unabhängig vom Schweregrad oder der Kausalität • bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) bis 5 Jahre lang oder bis zu 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem was eher eintritt. <p>Patienten, die eine SZT erhalten haben, verbleiben in der Langzeitnachbeobachtung (Follow-up) für die Krankheitsprogression und das Gesamtüberleben. Patienten, deren Behandlung aufgrund von Toxizitäten oder anderen Gründen vorzeitig gestoppt wurde, werden für die Krankheitsprogression und das Überleben nachverfolgt. Andere als im Protokoll definierte/erlaubte Anti-Krebs-Therapien sind während der aktiven Behandlungsphase untersagt. Diese sind aber nach Beendigung der Studienbehandlung und der Visite zu Behandlungsende erlaubt. Nach Beendigung der Studienbehandlung wurden Anti-Krebs-Therapien laut Studienbericht nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht, im Studienprotokoll und SAP wurden diesbezüglich keine Informationen identifiziert. Der Behandlungsbeginn und das Behandlungsende mit Anti-Krebs-Medikamenten, Tumor-assoziiierter Radiotherapie und Tumor-assoziierten Operationen werden für 2 Jahre ab Randomisierung erfasst. Ebenfalls wird mindestens die erste post-Studien-Salvage-Therapie (Re-Induktion) und das Ansprechen auf diese Therapie im CRF erfasst. Informationen zu post-Studien-Transplantationen inklusive konditionierender Behandlung werden für bis zu 2 Jahre nach Randomisierung erfasst.</p>
Population	<p><u>Wesentliche Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer CD22-positiven r/r ALL (≥ 5 % Blasten im Knochenmark, bestätigt mittels morphologischer Untersuchung), 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 und eine Standardkombinationschemotherapie in der Induktionsphase versagt hat. • Patienten in 1. Salvage-Therapie und im späten Rezidiv sollten für eine Reinduktion der initialen Induktionstherapie als ungeeignet erachtet werden.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen eines lymphoblastischen Lymphoms und $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark (mittels morphologischer Untersuchung). • Alter ≥ 18 Jahre. • ECOG-PS 0–2. • Adäquate Leberfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5$-fache des ULN (es sei denn, der Patient litt unter dem Gilbert-Syndrom); ○ AST-/ALT-Werte $\leq 2,5$-fache des ULN; ○ Bei tumorbedingten Organstörungen: Gesamtbilirubinwert ≤ 2-fache des ULN; AST-/ALT-Werte $\leq 2,5$-fache des ULN. • Serumkreatinin $\leq 1,5$-fache des ULN oder Kreatinin-Clearance (gemessen oder geschätzt) ≥ 40 ml/min. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolierter extramedullärer Rückfall (z. B. Hoden oder ZNS). • Vorliegen einer Burkitt-Leukämie oder eines gemischten leukämischen Phänotyps nach WHO-Kriterien aus dem Jahr 2008. • Leukämischer Befall des ZNS definiert als eindeutige morphologische Evidenz von Lymphoblasten im Liquor, Verwendung einer ZNS-gerichteten lokalen Behandlung der aktiven Erkrankung innerhalb von 28 Tagen, symptomatischer leukämischer Befall des ZNS (d. h. kraniale Nervenlähmung oder andere bedeutende neurologische Störung) innerhalb von 28 Tagen. Die prophylaktische Gabe intrathekaler Medikamente ist kein Grund für einen Ausschluss. • Erhalt einer Chemotherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, außer zur <ul style="list-style-type: none"> ○ Reduktion der zirkulierenden Lymphoblasten oder palliativ (z. B. Steroide, Hydroxyurea oder Vincristin); ○ ALL-Erhaltungstherapie (Mercaptopurin, Methotrexat, Vincristin, Thioguanin und/oder TKI). • Keine Regeneration von akuter nicht-hämatologischer Toxizität ($>$ Grad 1) durch vorherige Therapien. • Vorausgegangene Behandlung mit monoklonalen Antikörpern innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung, außer Rituximab (Absetzen mind. 2 Wochen vor Studienbeginn). • Allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) oder anti-CD22-Immuntherapie ≤ 4 Monate vor Randomisierung; Patienten müssen die Immunsuppressionstherapie für eine Behandlung mit GvHD abgeschlossen haben. • Akute GvHD Grad ≥ 2 oder eine chronische GvHD. • Periphere, absolute Lymphoblastenzahl $\geq 10.000/\mu\text{l}$ (Behandlung mit Hydroxyurea und/oder Steroiden/Vincristin ist innerhalb von 2 Wochen der Randomisierung erlaubt, um die WBC-Anzahl zu reduzieren). • Chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder vermutete Alkoholabhängigkeit. • VOD / SOS in der Vergangenheit. • Verabreichen von Lebendimpfstoffen ≤ 6 Wochen vor Randomisierung. • Unkontrollierte aktive schwerwiegende systemische Infektion (einschließlich Sepsis, Bakteriämie, Fungämie) oder ehemalige (≤ 4 Monate) Infektion des Tiefengewebes (z. B. Fascitis, Osteomyelitis). • Schwere allergische Reaktion oder anaphylaktische Reaktionen auf humanisierte, monoklonale Antikörper.

Charakteristikum	Beschreibung				
Intervention und Zahl der Patienten	<table border="1" data-bbox="563 342 1246 479"> <thead> <tr> <th data-bbox="563 342 906 439">Inotuzumab Ozogamicin</th> <th data-bbox="906 342 1246 439">Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes vor Randomisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="563 439 906 479">N=164</td> <td data-bbox="906 439 1246 479">N=162</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="411 510 1394 779">Insgesamt wurden 326 Patienten randomisiert, von diesen erhielten 307 Patienten eine Studienmedikation. Alle 19 randomisierten Patienten, die keine Intervention erhielten, waren dem Vergleichsarm zugeteilt worden (Anteil: 12 % der 162 Patienten). Von den 143 Patienten, die im Kontrollarm eine Therapie erhielten, verteilte sich diese folgendermaßen:</p> <ul data-bbox="432 656 1062 745" style="list-style-type: none"> • 93 (von 102) Patienten erhielten FLAG, • 33 (von 38) Patienten Cytarabin und Mitoxantron und • 17 (von 22) Patienten HIDAC. <p data-bbox="411 745 1369 779">Im Interventionsarm erhielten alle randomisierten Patienten Inotuzumab Ozogamicin.</p>	Inotuzumab Ozogamicin	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes vor Randomisierung	N=164	N=162
Inotuzumab Ozogamicin	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes vor Randomisierung				
N=164	N=162				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p data-bbox="411 790 576 824"><u>Studiendauer:</u></p> <p data-bbox="411 824 1334 1189">Erste Visite des 1. Patienten: 02.08.2012 Randomisierung des 218. Patienten: 26.06.2014 Randomisierung des letzten Patienten: 04.01.2015 Zeitpunkt für primäre Analyse des Endpunkts CR / CRi (3 Monate nach Randomisierung von mind. 218 Patienten): 02.10.2014 (Datenschnitt des 1. Studienberichts) Zeitpunkt für primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben (mind. 248 OS-Ereignisse): 08.03.2016 (Datenschnitt des 2. Studienberichts) Abschluss der Studie (2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten): 04.01.2017 (Datenschnitt des 3. Studienberichts; dieser ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht final vorliegend; der pU gibt an, Ergebnisse dieses Datenschnitts als Sensitivitätsanalysen zu verwenden)</p> <p data-bbox="411 1200 663 1234"><u>Ort der Durchführung:</u></p> <p data-bbox="411 1234 1369 1384">Die Studie war in 193 klinischen Zentren angelaufen. In 129 Zentren in 19 Ländern wurde mindestens ein Patient gescreent oder behandelt: Kanada, USA, Tschechien, Deutschland, Spanien, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Schweden, China, Japan, Südkorea, Singapur, Taiwan, Australien</p>				
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p data-bbox="411 1395 671 1429"><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul data-bbox="432 1429 1369 1518" style="list-style-type: none"> • Komplette Remissionsrate (komplette Remission [CR] und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [CRi]) • Gesamtüberleben <p data-bbox="411 1529 687 1563"><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul data-bbox="432 1563 1310 1809" style="list-style-type: none"> • Dauer der Remission • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Anzahl an Stammzelltransplantationen (SZT) • MRD-Status und weitere zytogenetische Untersuchungen bei Patienten mit CR / CRi • Pharmakokinetik • EORTC QLQ-C30 • EQ-5D <p data-bbox="411 1821 679 1854"><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul data-bbox="432 1854 1382 2007" style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Zusammenhangs zwischen der Exposition mit Inotuzumab Ozogamicin (Pharmakokinetik und/oder Dosis) und der Wirksamkeit und hämatologischen Werten zur Evaluierung von Dosierungsempfehlungen. • Evaluierung des Einflusses von Inotuzumab Ozogamicin auf das QT-Intervall (nach QTcF). 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Charakterisierung, ob die Exposition von Inotuzumab Ozogamicin Auswirkung auf zirkulierende micro-RNA hat. <p><u>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht):</u> ---</p> <p><u>Sicherheit:</u> Sicherheit und Verträglichkeit einschließlich der Rate an VOD / SOD nach allogener SZT.</p>
Subgruppenanalysen	<p><u>A priori geplant</u></p> <p><i>Remissionsrate (CR / CRi)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Stratifizierungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate) Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2) Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 oder ≥ 55 Jahre) Salvage-Status nach CRF (Salvage 1 oder Salvage 2) Zytogenetik (diploid [normal] oder Ph⁺ oder t(4;11) oder andere) HSZT vor Studieneinschluss (ja oder nein) Knochenmarksblasten zu Baseline (< 50 oder ≥ 50 %) Periphere Blastenzahl zu Baseline (0/μl oder > 0–1.000/μl oder > 1.000/μl) CD22-Expression zu Baseline (Strata werden nach Sichtung der Studiendaten bestimmt) <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Stratifizierungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate) Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2) Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 oder ≥ 55 Jahre) Salvage-Status nach CRF (Salvage 1 oder Salvage 2) Zytogenetik (diploid [normal] oder Ph⁺ oder t(4;11) oder andere) HSZT vor Studieneinschluss (ja oder nein) Knochenmarksblasten zu Baseline (< 50 oder ≥ 50 %) Periphere Blastenzahl zu Baseline (0/μl oder > 0–1.000/μl oder > 1.000/μl) Remissionstyp (CR oder CRi) MRD-Status zum Zeitpunkt des Erreichens eines CR oder CRi mittels zentralem Review (positiv oder negativ) HSZT nach Randomisierung (ja oder nein) <p><i>Dauer der Remission</i></p> <ul style="list-style-type: none"> HSZT nach Aufnahme in Studie (ja oder nein) <p><i>MRD-Negativität</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nach hämatologischer Remission (CR oder CRi) <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Stratifizierungsfaktoren <ul style="list-style-type: none"> Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate) Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2) Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (< 55 oder (≥ 55 Jahre) Salvage-Status nach CRF (Salvage 1 oder Salvage 2) <p><u>Nicht a priori geplante Subgruppen (im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll / SAP)</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Alter gemäß CRF (< 55 oder ≥ 55 Jahre und < 65 oder ≥ 65 Jahre) Prozentsatz an leukämischen Blasten, die zu Baseline gemäß zentralem Labor CD22-positiv waren

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Remissionstyp (CR oder CRi) gemäß Endpunktbewertungskomitee in ITT218-Population • Remissionstyp (CR oder CRi) gemäß Einschätzung des Prüfarztes • Region (Nordamerika oder Europa oder Asien oder andere) • Geschlecht (männlich oder weiblich) • Ethnie (dunkelhäutig, asiatisch, weiß, andere) • Body-Mass-Index (< 30 oder ≥ 30) <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer der ersten Remission nach CRF • Alter gemäß CRF (< 55 oder ≥ 55 Jahre und < 65 oder ≥ 65 Jahre) • Zytogenetik (diploid [normal] oder Ph⁺ oder t(4;11) oder komplex) <p><u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</u></p> <p>---</p>

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRF: Case Report Form; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HIDAC: hochdosiertes Cytarabin; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-to-Treat; MRD: Minimale residuale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs; VOD: Venöse okklusive Leberkrankheit; WBC: White Blood Cells; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentralnervensystem.

Es wurden 3 Amendments zum originalen Studienprotokoll (26. Januar 2012) erstellt. Folgende Amendments enthielten für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

In Amendment 1 (9. April 2012, vor Einschluss des 1. Patienten) des Studienprotokolls wurde insbesondere neu festgelegt, dass vor Einschluss in die Studie ≥ 5 % Blasten im Knochenmark nachgewiesen werden müssen. Darüber hinaus wurde die Nachbeobachtungszeit für das Überleben von bis zu 2 Jahre nach Randomisierung auf bis zu 5 Jahre nach Randomisierung bzw. 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem was eher zutrifft, verlängert.

In Amendment 2 (24. Juni 2013) wurden insbesondere der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum Progress“ gelöscht und Einschlusskriterien geändert. Zuvor mussten ≥ 20 % der Blasten CD22-positiv sein. Diese Prozentangabe wurde in Amendment 2 entfernt. Des Weiteren wurde die Dosis Inotuzumab Ozogamicin für Patienten, die ein CR oder CRi erreichten, ab Zyklus 2 Tag 1 von 0,8 mg/m² auf 0,5 mg/m² reduziert. In vorherigen Versionen des Studienprotokolls war diese Reduzierung nur vorgesehen, wenn keine zirkulierenden Blasten nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus wurde angepasst, dass gewisse erwartete unerwünschte Ereignisse (UE) nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berichtet werden müssen (sogar, wenn diese in einer Hospitalisierung resultieren), wenn sie nicht der Studienmediaktion zugeschrieben werden können (z. B. neutropenische Sepsis und febrile Neutropenie, falls nicht Grad 5).

In Amendment 3 (28. März 2014) wurde insbesondere die Anzahl an einzuschließenden Patienten erhöht (von 292 auf 325 Patienten). Des Weiteren wird die Rate an eingeschlossenen Patienten mit Ph⁺ ALL auf 20 % der Gesamtanzahl an eingeschlossenen Patienten und auf 33 % der wegen Salvage-Behandlung 2 eingeschlossenen Patienten begrenzt. Zuvor war eine Deckelung auf 33 % der Gesamtpopulation vorgesehen.

Es ist unklar, wie viele Patienten unter welchem Studienprotokoll in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Angabe diesbezüglich wurde nicht identifiziert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie B1931022

Inotuzumab Ozogamicin	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes
Die Verabreichen einer ZNS-Chemotherapie (intrathekal) wird während der Teilnahme an der Studie dringend empfohlen (siehe Abschnitt zu erlaubter Begleitmedikation).	
<p>Vor Verabreichen der ersten Dosis der Studienmedikation wird insbesondere empfohlen eine Dosis Kortikosteroide (und/oder Acetaminophen/Paracetamol und Diphenhydramin oder andere Antihistaminika) zu verabreichen; für zukünftige Dosen soll die Prämedikation gemäß Behandlungsstandard der jeweiligen Institution erfolgen.</p> <p>Falls ein UE auftritt, das in Zusammenhang zur Infusion steht, sollen alle Vitalwerte im eCRF festgehalten werden.</p> <p>Inotuzumab Ozogamicin</p> <p><u>Zykluslänge:</u> 3–4 Wochen für bis zu 6 Zyklen; Zyklus 1 ist für einen Zeitraum von 3 Wochen vorgesehen. Der erste Zyklus kann allerdings auf 4 Wochen erweitert werden, falls der Patient ein CR oder CRi erreicht und/oder um die Erholung von Toxizitäten zu ermöglichen. Alle folgenden Zyklen sind für einen Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.</p> <p><u>Zyklus 1, Tag 1:</u> 0,8 mg/m² Inotuzumab Ozogamicin intravenös über eine Stunde (± 15 Minuten).</p> <p><u>Zyklus 1, Tag 8 (± 2) sowie Zyklus 1, Tag 15:</u> 0,5 mg/m² Inotuzumab Ozogamicin intravenös über eine Stunde (± 15 Minuten).</p> <p><u>Zyklus 1, Tag 22 (± 2):</u> Beginn Zyklus 2</p> <p><u>Zyklus 2 und folgende Zyklen, Tag 1 (± 2):</u> 0,8 mg/m² oder, falls der Patient ein CR oder CRi erreicht hat, Reduktion auf 0,5 mg/m² Inotuzumab Ozogamicin intravenös über eine Stunde (± 15 Minuten)</p> <p><u>Zyklus 2 und folgende Zyklen, Tag 8 (± 2) sowie Zyklus 2 und folgende Zyklen, Tag 15:</u> 0,5 mg/m² Inotuzumab Ozogamicin intravenös über eine Stunde (± 15 Minuten)</p> <p><u>Zyklus 2, Tag 28 (± 2):</u> Beginn Zyklus 3</p> <p>Für Patienten, bei denen eine allogene SZT geplant ist, wird empfohlen, dass sich die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin auf 2 Induktionszyklen oder die geringste Anzahl an Zyklen, die zur Erreichung eines CR / CRi (falls ein CR / CRi nach 2 Zyklen nicht erreicht wurde) benötigt wird, beschränkt.</p>	<p>Patienten, die in den Kontrollarm der Studie randomisiert wurden, erhalten eine Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes. Um einen potentiellen Bias zu vermeiden, musste der Prüfarzt vor Randomisierung des Patienten die jeweilige Chemotherapie auswählen Der Prüfarzt wählt aus den folgenden Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG oder • Cytarabin und Mitoxantron oder • HIDAC. <p>Re-Dosierungen können sich verzögern, falls die Einschätzung des Knochenmarks wegen anhaltender Zytopenie bis Tag 28 nicht durchgeführt werden kann. Die Einschätzung kann sich verzögern (z. B. bis zu Tag 35, um die Erholung des Knochenmarks zu ermöglichen), sie muss aber durchgeführt werden, bevor der folgende Zyklus begonnen wird. Das Verabreichen von Prämedikation und die Überprüfung der Vitalwerte erfolgt gemäß Behandlungsstandard der jeweiligen Institution.</p> <p>FLAG (Fludarabin + Cytarabin + G-CSF)</p> <p><u>Zykluslänge:</u> 4 Wochen für bis zu 4 Zyklen</p> <p><u>Tag 1 (± 2):</u> Cytarabin 2,0 g/m²/Tag intravenös über 4 Stunden (Tag 1 kann ausgelassen werden, falls dies mit dem lokalen Behandlungsstandard übereinstimmt).</p> <p><u>Tag 2 bis 6:</u> Fludarabin 30 mg/m²/Tag intravenös über 30 Minuten (Dosisanpassungen sind auf Basis der Kreatinin-Clearance gemäß Behandlungsstandard möglich); 4 Stunden Abwarten; Cytarabin 2,0 g/m²/Tag intravenös über 4 Stunden.</p> <p>Filgrastim (G-CSF) wird mit 5 µg/kg/Tag oder gemäß institutionellem Behandlungsstandard verabreicht.</p> <p><u>Tag 29 (± 2):</u> Beginn Zyklus 2</p> <p>Patienten, die mit FLAG behandelt werden, sollten auf Neurotoxizitäten kontrolliert werden und im Falle einer schweren Neurotoxizität von einem Neurologen vor einer Re-Dosierung untersucht werden.</p> <p>Cytarabin und Mitoxantron</p> <p><u>Zykluslänge:</u> 15 bis 20 Tage für bis zu 4 Zyklen.</p> <p><u>Tag 1:</u> Mitoxantron 12 mg/m² intravenös über 20 Minuten (die initiale Dosis kann auf 8 mg/m² basierend auf dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten</p>

Inotuzumab Ozogamicin	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes
	<p>und dem vorherigen Gebrauch an Anthrazyklinen reduziert werden); Cytarabin 200 mg/m²/Tag intravenös mittels fortlaufender Infusion über 7 Tage.</p> <p><u>Tag 2 bis 3:</u> Mitoxantron 12 mg/m² intravenös über 20 Minuten (die initiale Dosis kann auf 8 mg/m² basierend auf dem Alter und der Komorbiditäten des Patienten und dem vorherigen Gebrauch an Anthrazyklinen reduziert werden).</p> <p><u>Tag 16 bis 21 (± 2):</u> Beginn Zyklus 2</p> <p>HIDAC (hochdosiertes Cytarabin)</p> <p><u>Tag 1:</u> Cytarabin 3 g/m² intravenös über 1 bis 3 Stunden alle 12 Stunden für bis zu 12 Dosen.</p> <p>Bei Patienten, die älter als 55 Jahre sind, kann die Cytarabin-Dosis auf bis zu 1,5 g/m² reduziert werden. Für Patienten, die älter als 60 Jahre sind, muss die Dosis auf 1,5 g/m² reduziert werden. Zusätzlich kann eine Dosisreduktion gemäß klinischer Behandlungspraxis für Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen erfolgen. Ein zweiter Ablauf kann nach hämatologischer Erholung erfolgen.</p> <p>Patienten, die mit HIDAC behandelt werden, sollten auf Neurotoxizitäten kontrolliert werden und im Falle einer schweren Neurotoxizität von einem Neurologen vor einer Re-Dosierung untersucht werden.</p>
<p><u>Empfohlene Dosismodifikationen</u></p> <p>Bei Auftreten von Toxizitäten sollte die Dosierung folgendermaßen angepasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb eines Zyklus: Unterbrechung bis zur ausreichenden Erholung oder Auslassen einer Dosis während eines Behandlungszyklus. • Zwischen Zyklen: Verabreichen des folgenden Zyklus kann wegen Toxizitäten innerhalb des vorangegangenen Zyklus verschoben werden. • Im nächsten Zyklus: Dosisreduktion auf Basis der stärksten Toxizitäten des vorangegangenen Zyklus. <p><u>Redosierungskriterien und Dosisverzögerungen</u></p> <p>Das Verabreichen der Studienmedikation sollte verzögert werden, sofern der Patient vor Beginn eines Behandlungszyklus eines der prädefinierten Kriterien nicht erfüllt (u. a. kein Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung sowie einige vorgegebene Laborwerte).</p> <p>Das Verabreichen von Inotuzumab Ozogamicin sollte dauerhaft eingestellt werden, sofern eine mögliche, wahrscheinliche oder bestätigte VOD / SOS oder eine andere schwere Lebertoxizität vorliegt.</p> <p><u>Dosisreduktionen</u></p> <p>Dosisreduktionen können auf Basis der stärksten Toxizitäten, die während des vorherigen Zyklus aufgetreten sind, erforderlich werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsarm: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit einer Behandlungsunterbrechung von mehr als 14 Tagen aufgrund von Studienmedikation-verursachten Toxizitäten erhalten eine 25%ige Dosisreduktion (von 0,5 auf 0,375 mg/m²) für den nachfolgenden Zyklus, nachdem eine ausreichende Erholung erreicht wurde. ○ Falls nach dieser 25%igen Dosisreduktion weitere Reduktionen indiziert sind, sollte für nachfolgende Zyklen die Anzahl an Dosen innerhalb des Zyklus auf 2 reduziert werden. ○ Dosisreduktionen um 25 % sind für Patienten mit CRi empfohlen, deren Thrombozytenzahl sich nicht auf diejenigen Werte erholt hat, die vor Beginn des jeweiligen Zyklus erhoben wurden. 	

Inotuzumab Ozogamicin	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollarm: Dosisreduktionen sollten auf Basis der insitutionellen Leitlinien oder auf Basis des Behandlungsstandards erfolgen. <p>Nachdem die Dosis bei einem Patienten aufgrund von medikationsverursachten Toxizitäten reduziert wurde, wird diese anschließend nicht wieder erhöht. Bei Patienten, die eine 25%ige Dosisreduktion gefolgt von einer Reduktion der Anzahl an Dosen je Zyklus auf 2 nicht tolerieren, wird die Studienbehandlung abgebrochen, sofern keine anderweitige Vereinbarung zwischen Prüfarzt und Sponsor festgelegt wurde.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kraniospinale Bestrahlung; falls diese klinisch indiziert ist, sollte der Patient von der Studie ausgeschlossen werden. • Andere Krebsmedikamente als die im Protokoll definierten und andere sich in Prüfung befindlichen Medikamente. • Medikamente, die eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie prädisponieren; falls ein solches Medikament zur Behandlung eines lebensbedrohlichen Zustands benötigt wird, muss der Sponsor der Studie umgehend informiert werden und zusätzliche EKGs können vor Redosierung der Studienmedikation notwendig werden: Amiadaron, Arsenitrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Chloroquin, Chlorpromazin, Cisaprid, Citalopram, Clarithromycin, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Droperidol, Erythromycin, Escitalopram, Flecainid, Halofantrin, Haloperidol, Ibutilid, Levomethadyl, Mesoridazin, Methadon, Moxifloxacin, Ondansetron, Pentamidin, Pimozid, Probuco, Procainamid, Quinidin, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Thioridazin, Vandetanib <p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedwede Medikation zur Behandlung einer zeitgleichen Erkrankung ist erlaubt und wird vom Studienzentrum bereitgestellt. • Hydroxyurea zur temporären Kontrolle einer Erhöhung von weißen Blutkörperchen bei Patienten mit aggressiver Erkrankung vor oder während der ersten 5 Tage der Studienmedikation; Reduktion der peripheren Lymphblasten auf < 10.000/µl ist Voraussetzung zur Randomisierung und kann das initiale Pharmakokinetik-Profil von Inotuzumab Ozogamicin verbessern; Hydroxyurea kann für bis zu 5 Tage während Zyklus 1 mit 1 bis 5 g/Tag verabreicht werden. • Zeitgleiche Behandlung/Prophylaxe für das ZNS wird sehr empfohlen (z. B. intrathekales Methotrexat). • Wachstumsfaktoren wie G-CSF (einschließlich Pegfilgrastim und GM-CSF) können als unterstützende Behandlung mit jedem Zyklus verabreicht werden, falls dies nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Chemotherapie in Übereinstimmung mit lokalen Leitlinien und der medizinischen Praxis klinisch indiziert ist. • Kortikosteroide können zur Zytoreduktion als Prämedikation oder zur Behandlung von hypersensitiven Reaktionen bis zu Tag 1 und zur unterstützenden antiemetischen Behandlung bis zu Tag 8 je Zyklus verabreicht werden. Intranasale, inhalierbare und topische Kortikosteroide können während der gesamten Studiendauer verabreicht werden (≤ 10 mg Prednison oder Entsprechendes pro Tag); höhere Dosierungen werden nicht empfohlen, falls eine alternative Behandlung zur Verfügung steht. Aufgrund des etwaigen Einflusses auf den primären Endpunkt ist es essentiell die Details der Dosierung für verabreichte systemische Kortikosteroide im CRF zu erfassen. 	

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; (e)CRF: (elektronic) Case Report Form; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + G-CSF; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HIDAC: hochdosiertes Cytarabin; ZNS: Zentralnervensystem.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Tabelle 3: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte der Studie B1931022

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	●	● ¹⁾
Komplette Remissionrate (CR / CRi)	Morbidität	●	○ ¹⁾
Dauer der Remission		●	-
MRD-Negativität		●	○
Rate an Stammzelltransplantationen		●	○
EQ-5D-VAS		●	●
Symptome mittels EORTC QLQ-C30		●	●
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	●	●
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	●	●

- Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
 - Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
 - Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.
- ¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; MRD: Minimale residuale Resterkrankung

Die Endpunkte „Komplette Remissionsrate (CR / CRi)“, „Komplette Remission (CR)“, „Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi)“, „Dauer der Remission“ sowie „Minimale residuale Resterkrankung (MRD)“ wurden auf Basis der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben und basieren somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Da zu diesen Endpunkten keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheits-symptomen erfolgte, sind diese Endpunkte nicht per se patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt komplette Remissionsrate (CR / CRi) wird dennoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt, da es sich um einen der primären Endpunkte der pivotalen Zulassungsstudie handelt. Ebenso wird der Endpunkt MRD aufgrund des besonderen Stellenwerts im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz unklarer Patientenrelevanz dargestellt. Gleiches gilt für den Endpunkt „Rate an SZT“ (weitere Erläuterungen siehe Tabelle 7).

Die „Dauer der Remission“, operationalisiert als Zeitraum vom Eintreten einer CR oder CRi bis zur Progression der Erkrankung und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) als Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt „komplette Remissionsrate (CR / CRi)“ aufgeführt, wird aufgrund der oben beschriebenen fehlenden direkten Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Der Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ wurde vom pU in Modul 4 nicht als patienten-relevanter Endpunkt gelistet. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Die Kategorie „Mortalität“ wird über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berücksichtigt. Die Kategorie „Morbidität“ wird als Zeit bis zum Progress der Erkrankung erhoben, definiert als Zeit bis zum objektiven Progress, Zeit bis zum Rezidiv nach erreichter kompletter Remission (CR / CRi), Zeit bis zum

Abbruch der Behandlung aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustands oder Zeit bis zum Beginn einer neuen Induktionstherapie oder Zeit bis zur Durchführung einer SZT nach Therapie ohne Erreichen einer kompletten Remission (CR / CRi). Für die Zeit bis zum objektiven Progress und die Zeit bis zum Rezidiv nach erreichter kompletter Remission (CR / CRi) gelten die oben genannten Erhebungsarten (Blut und Knochenmark) und die fehlende zeitgleiche Erhebung der Symptomatik. Des Weiteren ist unklar, weswegen nach Erreichen einer kompletten Remission (CR / CRi) ein Rezidiv folgte bzw. warum trotz Remission keine SZT durchgeführt wurde. Ebenfalls ist unklar, unter welchen Bedingungen eine SZT ohne Vorliegen einer kompletten Remission (CR / CRi) erfolgte. Daher wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 4: Verzerrungspotential der Studie B1931022 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
B1931022	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja ¹⁾	Hoch

¹⁾ Anzahl an Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhalten hat, unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen (0 [0 %] vs. 19 Patienten [11,7 %]).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) und den Kontrollarm (Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Fludarabin + Cytarabin + G-CSF (FLAG) oder Cytarabin und Mitoxantron oder HIDAC) unter folgenden Stratifizierungsfaktoren randomisiert: Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung, die der Patient während der Studie erhalten wird (Salvage 1 oder Salvage 2), Alter des Patienten (< 55 oder ≥ 55 Jahre). Der Prüfarzt musste vor der Randomisierung der Patienten eine der drei Chemotherapien auswählen, die verabreicht werden, sofern der Patient in den Kontrollarm randomisiert wird. Es wurden keine Informationen bezüglich der Faktoren, die bei der Wahl der Chemotherapie durch den Prüfarzt berücksichtigt werden, identifiziert. Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, durften nach der Wahl durch den Prüfarzt nicht zu einer der anderen Chemotherapien wechseln. Die Zuteilung auf die Gruppen fand über ein Interactive Voice Response System statt. Patienten und Behandler waren nicht verblindet.

Im Kontrollarm erhielten deutlich mehr Patienten nach Randomisierung keine Therapie mit der ihnen zugewiesen Studienmedikation (Interventionsarm: 0 % vs. Kontrollarm: 11,7 %). Es wurden in den Studienunterlagen und den weiteren Unterlagen des pU keine Informationen zu Gründen für diese Nichtbehandlung identifiziert. Patientencharakteristika zu Baseline wurden sowohl für die 19 Patienten ohne Behandlung als auch für den gesamten Kontrollarm berichtet. Diese Patienten scheinen häufiger weiblich und Ph⁺ zu sein als alle Patienten des Kontrollarms. Ebenso scheinen sie sich häufiger in der 2. Salvage-Therapie zu befinden als alle Patienten des Kontrollarms (siehe 2.6.1).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird hoch eingeschätzt. Dies basiert auf dem offenen Studiendesign und dem zwischen den Studienarmen deutlich ungleich verteilten Verhältnis von Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhalten haben.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie B1931022

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja	Nein ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
Morbidität					
Komplette Remissionrate (CR / CRi)	Nein ^{1),4)}	Ja	Nein ⁵⁾	Ja ⁶⁾	Hoch
MRD-Negativität	Nein ^{1),7)}	Nein ⁸⁾	Nein ⁹⁾	Ja ¹⁰⁾	Hoch
Stammzelltransplantation	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Ja ^{11),12)}	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein ¹⁾	Nein ¹³⁾	Nein	Ja ¹⁴⁾	Hoch
Symptome mittels EORTC QLQ-C30	Nein ¹⁾	Nein ¹³⁾	Nein	Ja ¹⁴⁾	Hoch
Lebensqualität					
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30	Nein ¹⁾	Nein ¹³⁾	Nein	Ja ¹⁴⁾	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Nein ^{1),15)}	Ja ¹⁶⁾	Nein	Ja ¹⁷⁾	Hoch

¹⁾ Keine Verblindung der Patienten und Ärzte.

²⁾ Im Studienbericht werden Ergebnisse zu nicht a priori definierten Subgruppen berichtet. Zudem werden in Modul 4 des Herstellerdossiers ausschließlich Ergebnisse berichtet, die mittels zweiseitigem Test im Rahmen von Zusatzanalysen ermittelt wurden. In den Daten des finalen Datenschnitts (04.01.2017) werden die a priori festgelegten Ergebnisse mittels einseitigem Test berichtet. Ein expliziter Hinweis darauf, dass in Modul 4 die Ergebnisse anderer Tests als im Studienbericht berichtet werden, wurde nicht identifiziert. Dennoch wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

³⁾ Die Anzahl an Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhalten hat, unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen (0 [0 %] vs. 19 Patienten [11,7 %]). Da im Kontrollarm deutlich mehr Patienten keine Therapie erhalten haben, wird der Effekt von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Therapie im Kontrollarm unter Umständen überschätzt. Die Rate an Patienten, die wegen Tod aus der Studie ausgeschieden sind, unterscheidet sich zwischen den vom Prüfarzt gewählten Chemotherapien innerhalb der Kontrollgruppe (siehe 2.6.1). Da für die einzelnen Chemotherapien keine separaten Patientencharakteristika oder Überlebenszeiten identifiziert wurden, ist die Ursache dieses Unterschieds unklar. In beiden Studienarmen erhielt ein jeweils relevanter Anteil an Patienten im Follow-up mindestens eine systemische Induktionstherapie (34,1 vs. 56,8 %) bzw. eine systematische Therapie unabhängig davon, ob es sich um eine Induktionstherapie handelte (73,2 vs. 68,5 %) (siehe 2.6.1). Dies kann zu einer verzerrenden Einschätzung des Effekts führen, der auf das Verabreichen von Inotuzumab Ozogamicin bzw. die im Kontrollarm verabreichte Chemotherapie zurückzuführen ist.

⁴⁾ Für die primäre Analyse des Endpunkts zum Datenschnitt vom 02.10.2014 wurde die Remission jeweils durch ein unabhängiges Endpunkt-Bewertungskomitee und durch den Prüfarzt beurteilt. Für die Auswertung zum 08.03.2016 wurde ausschließlich eine Beurteilung durch den Prüfarzt durchgeführt.

⁵⁾ In Modul 4 des Herstellerdossiers werden ausschließlich Ergebnisse berichtet, die mittels zweiseitigem Test im Rahmen von Zusatzanalysen ermittelt wurden. Zudem werden in Modul 4 des Herstellerdossiers Effektschätzer berichtet, die nicht a priori geplant und nicht im Studienbericht berichtet wurden. Die Darstellung der a priori geplanten und im Studienbericht berichteten Analyse wurde ebenso wie ein Hinweis auf ihr Fehlen in Modul 4 des Herstellerdossiers nicht identifiziert. Dennoch wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

⁶⁾ Die Anzahl an Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhalten hat, unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen (0 [0 %] vs. 19 Patienten [11,7 %]). Patienten, die keine Medikation erhalten haben, werden als Non-

- Responder gewertet. Dies führt möglicherweise zu einer Unterschätzung des Ansprechens von Patienten, die eine Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes erhalten haben. Diesbezüglich wurden allerdings Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
- ⁷⁾ Einschätzung der MRD erfolgt durch ein Zentrallabor bei Patienten, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes ein CR oder CRi aufweisen.
- ⁸⁾ Die MRD wurde nur bei Patienten mit CR / CRi untersucht.
- ⁹⁾ In Modul 4 des Herstellerdossiers werden ausschließlich Ergebnisse berichtet, die mittels zweiseitigem Test im Rahmen von Zusatzanalysen ermittelt wurden. Zudem werden in Modul 4 des Herstellerdossiers Effektschätzer berichtet, die nicht a priori geplant und nicht im Studienbericht berichtet wurden. Die Darstellung der a priori geplanten und im Studienbericht berichteten Analyse wurde ebenso wie ein Hinweis auf ihr Fehlen in Modul 4 des Herstellerdossiers nicht identifiziert. Dennoch wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.
- ¹⁰⁾ Die Rate an Patienten mit MRD-Negativität bezieht sich auf Patienten mit CR / CRi. Zwischen den Studienarmen unterscheidet sich die Rate an Patienten mit CR / CRi, bei denen eine Untersuchung der MRD vorgenommen wurde. Dies wurde in den Analysen nicht berücksichtigt.
- ¹¹⁾ Im Studienprotokoll und im SAP wurden keine Informationen bezüglich der expliziten Definition (z. B. in welchem Zeitraum eine SZT erfolgen musste, beispielsweise nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie) oder der statistischen Auswertung des Endpunkts identifiziert.
- ¹²⁾ Es werden keine expliziten Kriterien genannt, unter welchen Bedingungen ein Patient für eine SZT geeignet ist bzw. unter welchen Bedingungen ein Patient trotz Remission keine SZT erhalten kann.
- ¹³⁾ Vom pU definierte Rücklaufquote bezieht sich nicht auf ITT-Population; eine ausreichende Begründung für das Heranziehen einer abweichenden Rücklaufquote wurde ebenfalls nicht identifiziert.
- ¹⁴⁾ Anzahl an Patienten, die nach Randomisierung keine Therapie erhalten hat, unterscheidet sich deutlich zwischen den beiden Studienarmen (0 [0 %] vs. 19 Patienten [11,7 %]). Das Instrument wurde nicht im Follow-up, sondern nur bis zu 4 Wochen nach Ende der Studienbehandlung eingesetzt. Aufgrund der sich zwischen Interventions- und Kontrollarm unterscheidenden Anzahl an Zyklen und Länge der einzelnen Zyklen ergeben sich für die beiden Behandlungsarme sehr unterschiedliche Rücklaufquoten zu den jeweiligen Messzeitpunkten.
- ¹⁵⁾ Die fehlende Verblindung beeinflusst insbesondere die subjektiv erhobenen UE. Zum Auftreten eines VOD / SOS müssen subjektive (z. B. Schmerzen im rechten Oberbauch) und/oder objektive Kriterien erfüllt sein.
- ¹⁶⁾ Sicherheitspopulation.
- ¹⁷⁾ Sehr unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen (Mediane Behandlungsdauer: Interventionsarm: 8,9 Wochen; Kontrollarm: 0,9 Wochen). Dies gilt nicht für VOD / SOS, da die Erhebung für diese Ereignisse bis zu 2 Jahre nach Randomisierung und somit unabhängig von der Behandlungsdauer erfolgte.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; ITT: Intention-to-Treat; MRD: Minimale residuale Resterkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschte/se.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6 bis 9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jedwedem Grund. Patienten mit unklarem Todesdatum werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Nach dokumentiertem Krankheitsprogress wird das Gesamtüberleben alle 12 (\pm 1) Wochen für bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung des jeweiligen Patienten oder bis zu 2 Jahre nach Randomisierung des letzten eingeschlossenen Patienten (je nachdem was eher eintritt) erhoben. Die Erhebung kann mittels Telefonanrufen oder per E-Mail erfolgen.

Mortalität	
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Die Erhebung des Endpunkts ist valide.</p> <p>Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inotuzumab Ozogamicin eingeschlossen.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität							
Endpunkt	Komplette Remissionsrate (CR / CRi)						
Operationalisierung	<p>Die Remission wird anhand der folgenden modifizierten Cheson-Kriterien erhoben:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th> <th>Ansprechkriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td> <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ • ANZ $\geq 1.000/\mu\text{l}$ <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p> </td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td> <p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten < 100.000/μl • ANZ < 1.000/μl <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Das fehlende Vorliegen einer extramedullären Erkrankung ist folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit mind. einer messbaren Läsion müssen alle nodalen Raumforderungen > 1,5 cm im größten diagonalen Durchmesser zu Baseline auf < 1,5 cm zurückgegangen sein und alle nodalen Raumforderungen mit > 1 cm und < 1,5 cm zu Baseline auf < 1 cm zurückgegangen sein oder es muss eine Reduktion um 75 % der Summe der Produkte der größten Durchmesser vorliegen. • Es dürfen keine neuen Läsionen vorliegen. • Die Größe der Milz und anderer zuvor vergrößerter Organe muss sich reduziert haben und diese Organe dürfen nicht palpabel sein. <p>Es werden klinische Untersuchungen der Milz, der Leber und von anderen vermuteten oder zuvor vorhandenen extramedullären Erkrankungen vorgenommen. Diese Untersuchungen werden ebenso wie Knochenmarksproben zur Bestimmung der Remission beim Screening, an Tag 16–28 der Zyklen 1, 2 und 3 sowie anschließend alle 1–2</p>	Ansprechen	Ansprechkriterien	CR	<p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ • ANZ $\geq 1.000/\mu\text{l}$ <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>	CRi	<p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten < 100.000/μl • ANZ < 1.000/μl <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>
Ansprechen	Ansprechkriterien						
CR	<p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ • ANZ $\geq 1.000/\mu\text{l}$ <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>						
CRi	<p>Im Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 5 % Blasten detektierbar <p>Im Blut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten < 100.000/μl • ANZ < 1.000/μl <p>Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung</p>						

Morbidität	
	<p>Zyklen (oder falls klinisch indiziert), bei der letzten Behandlungsvisite (sofern in den vorherigen 28 Tagen keine Entnahme erfolgte), während des Follow-ups sowie bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt. Radiologische Untersuchungen (d. h. Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) werden sofern klinisch indiziert und zur Bestätigung eines CR oder CRi bei Patienten mit extramedullärer Erkrankung bei Baseline durchgeführt. Im Kontrollarm der Studie kann eine verzögerte Bewertung des Knochenmarks erfolgen (z. B. bis zu Tag 35, um eine Erholung des Knochenmarks zu ermöglichen), falls die Bewertung nicht bis zum 28. Tag des Zyklus vorgenommen werden kann. Vor Beginn des folgenden Zyklus muss eine Bewertung des Knochenmarks erfolgt sein.</p> <p>Bei Patienten, die die Behandlung nicht mehr erhalten und keinen Progress erlitten haben, wird der Krankheitsstatus für das erste Jahr nach der Randomisierung alle 12 (\pm 1) Wochen erhoben und anschließend bis zu 2 Jahre nach der Randomisierung alle 24 (\pm 2) Wochen und bei klinischer Notwendigkeit bis zum Rezidiv.</p> <p>Die Knochenmarksproben werden sowohl im Studienzentrum als auch durch ein zentrales Labor untersucht. Die Bewertung der Knochenmarksproben im Studienzentrum wird als Grundlage für klinische Entscheidungen genutzt, wohingegen die Bewertung durch das Endpunkt-Bewertungskomitee (Zentrallabor) zur primären Analyse des primären Endpunkts im Studienbericht mit Datenschnitt vom 26.06.2014 verwendet wird (anhand der ersten 218 Patienten). Untersuchungen des CR / CRi im Studienbericht zum 08.03.2016 basieren auf der Einschätzung des Prüfarztes (sowohl bezüglich der ersten 218 Patienten als auch bezüglich der Gesamtpopulation von 326 Patienten).</p> <p>Während des Follow-ups werden keine Proben zum zentralen Labor versendet, falls dies nicht zur Gewinnung zusätzlicher Informationen vonnöten ist.</p> <p>In Modul 4 des Herstellerdossiers erläutert der pU, dass die Darstellung des kombinierten Endpunkts CR / CRi dadurch begründet ist, dass „Therapieentscheidungen vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung bezüglich der Durchführung einer HSZT [...] schon bei Erreichen einer CRi getroffen werden“ können. Zusätzlich werden die Ergebnisse der Studie zu den Endpunkten CR sowie CRi einzeln dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Die Erhebung des Endpunkts für die primäre Analyse erfolgte, nachdem 218 randomisierte Patienten für mindestens 3 Monate nach Randomisierung nachverfolgt wurden. Für diese Analyse erfolgte die Beurteilung des Endpunkts durch ein verblindetes Bewertungskomitee. Die Beurteilung des Endpunkts für spätere Analysen erfolgte durch den Prüfarzt. Die Beurteilung der extramedullären Erkrankung enthält unter anderem subjektive Komponenten. Die Erhebung der zur Beurteilung der Remission benötigten Laborparameter erscheint valide.</p> <p>Patientenrelevanz: Der Endpunkt CR / CRi wurde auf Basis der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben und basiert somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Der Endpunkt wird daher nicht als patientenrelevant eingestuft. Der kompletten Remission wird im vorliegenden Anwendungsgebiet der r/r B-Vorläufer-ALL ein im Vergleich zu anderen Anwendungsgebieten besonderer informativer Stellenwert zugeschrieben, da ein Hauptziel bei der Behandlung von Rezidivpatienten das Erreichen einer kompletten Remission und die Durchführung einer anschließenden SZT ist. Die allogene SZT nach Erreichen einer kompletten Remission stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend mehrerer Leitlinien den einzigen potentiell kurativen Therapieansatz dar [3,5]. Das Erreichen einer kompletten Remission ist allerdings nicht hinreichend zur Durchführung einer allogenen SZT. Weitere relevante Einflussfaktoren sind das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, das Vorhandensein eines Spenders sowie die individuelle Einschätzung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer SZT durch den Patienten in Rücksprache mit dem Prüfarzt. Der Allgemeinzustand des Patienten wird subjektiv vom Prüfarzt beurteilt und es ist unklar, inwieweit die zuvor</p>

Morbidität	
	verabreichte Therapie diesen Zustand beeinflusst. Es ist darüber hinaus unklar, ob dem Erreichen des CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen des CR. Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung und da es sich um den primären Endpunkt der pivotalen Studie handelt, wird er jedoch ergänzend dargestellt.
Endpunkt	MRD-Negativität
Operationalisierung	<p>Eine MRD-Negativität wurde erreicht, wenn für den niedrigsten MRD-Wert, der zwischen dem ersten Zeitpunkt eines CR / CRi bis zum Ende der Behandlung erhoben wurde, weniger als 1×10^{-4} Blasten/kernhaltige Zellen gemessen wurden.</p> <p>Die MRD-Negativität wurde bei Patienten untersucht, die ein CR / CRi erreicht hatten. Für diese Patienten wurden Knochenmarksproben in ein zentrales Labor gesandt und dort mittels Durchflusszytometrie auf CD22 und andere Zelloberflächenmarker, die mit der B-ALL zusammenhängen, untersucht. Der leukämische Pheno- und/oder Genotyp kann auch mittels anderer Testmethoden im Ermessen des Sponsors bestimmt werden. Eine MRD-Analyse wird mindestens einmal bei Patienten mit vorheriger Bestimmung des CR / CRi durchgeführt. Eine periphere Blutprobe muss dem zentralen Labor bereitgestellt werden, sofern ein Patient bei Screening ein unzureichendes Aspirat aufwies.</p> <p>Für den Studienbericht mit Datenschnitt zum 26.06.2014 musste ein CR / CRi auf Basis der Untersuchung durch das unabhängige Endpunkt-Bewertungskomitee vorliegen (für die ersten 218 Patienten), damit eine Untersuchung der MRD durchgeführt wird. Für den Studienbericht mit Datenschnitt zum 08.03.2016 musste hierzu ein CR / CRi auf Basis der Untersuchung des Prüfarztes vorliegen (für die Gesamtpopulation mit 326 Patienten).</p> <p>Gemäß SAP erfolgt die primäre Analyse der MRD ebenso wie für den Endpunkt „komplette Remissionsrate“ nachdem 218 randomisierte Patienten für mind. 3 Monate nach Randomisierung nachverfolgt wurden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Die MRD-Remissionsrate wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt. In der deutschen Leitlinie wird der real-time PCR der höchste Standardisierungsgrad zugeschrieben. Für Therapieentscheidungen im Rahmen von Studien der GMALL-Studiengruppe werden daher aktuell bei Patienten mit Ph⁻ ALL nur die mittels quantitativer PCR bestimmte MRD individueller Rearrangements und bei Patienten mit Ph⁺ ALL die quantitative Bestimmung von BCR-ABL herangezogen [3]. Die MRD-Negativität wurde anhand von Patienten untersucht, die ein CR / CRi erreicht hatten. Für Patienten, für die eine Auswertung bezüglich CR / CRi nicht vorgenommen wurde, wurde folglich ebenso keine Untersuchung der MRD-Negativität vorgenommen.</p> <p>Patientenrelevanz: Die MRD bezeichnet die nach dem Erreichen einer klinischen Remission verbliebenen residuellen Zellen eines malignen Tumors. Die Untersuchung der MRD ermöglicht den Nachweis von leukämischen Blasten unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze. Das Erreichen der MRD-Negativität wird als ein wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen [10]. Gökbuget et al. (2012) untersuchten Daten von 1.648 Patienten (davon 975 Patienten in einer Standard-Risiko-Gruppe und 673 Patienten in einer Hochrisikogruppe) mit Ph⁻ ALL im Alter zwischen 15–55 Jahren. Es waren Patienten aller Therapielinien eingeschlossen. Patienten, die MRD-Negativität nach 16 Wochen Therapie erreichten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden kompletten Remission (74 vs. 35 %, $p < 0,001$) und eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren (80 vs. 42 %, $p < 0,001$), im Vergleich zu Patienten, die keine MRD-Negativität erreichten [4]. Es liegen keine Studien vor, die eine Validierung der MRD als Surrogatparameter für die Patientenpopulation mit r/r B-Vorläufer-ALL belegen.</p>

Morbidität	Da es sich bei der MRD um einen Laborparameter handelt, für den auf Basis der vom pU vorgelegten Studien keine Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorliegt, wird die MRD-Remission nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft, aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung jedoch ergänzend dargestellt.
Endpunkt	Rate an Stammzelltransplantationen
Operationalisierung	<p>Patienten, die ein Ansprechen auf die Behandlung zeigten und für die ein passender Spender vorhanden ist, können im Ermessen des Prüfarztes eine SZT erhalten.</p> <p>Für Patienten, die planen eine allogene SZT zu erhalten, wird empfohlen, dass sich die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin auf zwei Induktionszyklen oder die geringste Anzahl an Zyklen, die zum Erreichen eines CR / CRi benötigt wird, beschränkt (falls nach 2 Zyklen kein CR / CRi erreicht wurde). Das Risiko eines Rezidivs muss gegenüber den potentiellen Toxizitäten abgewogen werden, die mit dem Beginn einer SZT zeitnah nach Verabreichen der letzten Dosis Inotuzumab Ozogamicin einhergehen.</p> <p>Im Studienbericht zum Datenschnitt vom 08.03.2016 sowie in den mitgelieferten Daten zum Datenschnitt vom 04.01.2017 wird die Rate an SZT, die nach Verabreichen der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie (z. B. ohne andere intervenierende Induktionstherapie und unabhängig vom CR- / CRi-Status) durchgeführt wurde, untersucht.</p> <p>Des Weiteren wird die Rate an SZT, die unmittelbar auf das Erreichen eines CR / CRi folgte, untersucht. Eine umfassendere Operationalisierung wurde in den Studienunterlagen nicht identifiziert. In Modul 4 des Herstellerdossiers gibt der pU an, dass die „direkte HSZT-Rate“ diejenigen Patienten umfasst, „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“. Des Weiteren wird in Modul 4 ausgeführt, dass der „Term „nicht geeignet“ [...] in diesem Fall Patienten [bezeichnet], die gemäß Einschlusskriterien nicht in einer Remission waren ($\geq 5\%$ Knochenmarksblasten) und somit eine relevante Voraussetzung für die Durchführung einer konsolidierenden HSZT zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht erfüllten (refraktäre respektive rezidierte Patienten)“. Zudem sind in Modul 4 die Ergebnisse einer post hoc durchgeführten Analyse der Zeit bis zum Erhalt einer HSZT aufgeführt. Diese werden in Modul 4 als Sensitivitätsanalyse dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung:</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts in den Studienunterlagen ist unklar. Im Studienprotokoll und im SAP wurde keine eindeutige Definition dieses Endpunkts identifiziert. Auch im Studienbericht wird der Unterschied zwischen der Rate an Stammzelltransplantationen, die nach Verabreichen der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie (z. B. ohne andere intervenierende Induktionstherapie und unabhängig vom CR- / CRi-Status) durchgeführt wurden, und der Rate an SZT, die unmittelbar auf das Erreichen eines CR / CRi folgte, nicht ausreichend beschrieben.</p> <p>Der pU bezieht sich in Modul 4 auf die Ergebnisse der erstgenannten Rate an SZT. Es ist zu vermuten, dass in diese Rate auch solche Patienten eingehen, die eine SZT erhalten haben ohne zuvor ein CR / CRi erreicht zu haben.</p> <p>Validität:</p> <p>Die Validität des Endpunkts ist auf Basis der Erläuterungen in den Studienunterlagen und in Modul 4 des Herstellerdossiers unklar.</p> <p>Es ist aus den Unterlagen des pU nicht ableitbar, aus welchen Gründen keine SZT durchgeführt wurden. Der häufigste Grund ist vermutlich das Nichterreichen einer Remission. Es ist aber auch möglich, dass ein Patient trotz Erreichen einer Remission aufgrund der Einschätzung des Allgemeinzustands durch den Prüfarzt keine SZT erhält. Ebenso ist es möglich, dass für einen Patienten kein passender Spender gefunden wurde oder dass sich ein Patient aus individuellen Gründen gegen eine SZT entschei-</p>

Morbidität	
	<p>det. Eine Übersicht über die Anzahl an Patienten, die aufgrund der jeweiligen Einflussfaktoren keine SZT erhalten haben, wurde nicht identifiziert.</p> <p>Darüber hinaus wurde im Studienprotokoll und im SAP nicht definiert, mit Hilfe welcher statistischen Verfahren der Endpunkt ausgewertet werden soll.</p> <p>Patientenrelevanz: Eine allogene SZT stellt entsprechend vieler Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzige potentiell kurative Behandlungsoption dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [3,5]. Zur Durchführung einer SZT müssen wie oben beschrieben mehrere Einflussfaktoren unabhängig vom Erreichen eines Ansprechens erfüllt sein, etwa ein ausreichender Allgemeinzustand und die Verfügbarkeit eines Spenders. Der Endpunkt Rate an SZT wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, aufgrund des beschriebenen besonderen Stellenwerts im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung jedoch ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Der EQ-5D-(EuroQoL-5-Dimensions-) Fragebogen beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. Die Berechnung erfolgte auf Basis des Manuals der EuroQoL-Arbeitsgruppe. Es wurde die Version EQ-5D-3L verwendet, die zu Fragen bezüglich der 5 Dimensionen jeweils 3 Antwortmöglichkeiten zur Einschätzung der Probleme in der jeweiligen Dimension vorgibt.</p> <p>Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen.</p> <p>Die Erhebung des EQ-5D erfolgte jeweils vor Therapiebeginn an Tag 1 des Therapiezyklus 1–6 im Interventionsarm bzw. des Therapiezyklus 1–4 im Kontrollarm und 4 Wochen nach der letzten Visite bzw. 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Dosis. Im Follow-up wurde das Instrument nicht erhoben. Sofern ein Item nicht beantwortet wird, wird dieses als fehlend („missing“) bewertet und keine Imputation vorgenommen.</p> <p>Als Primäranalyse wurde die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Repeated measures mixed effect model) angegeben, mit der die Veränderung der Werte zum Ausgangswert für beide Behandlungsarme berechnet wurden. Ergänzend wurde in Modul 4 anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells die Zeit bis zur Verschlechterung, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, untersucht. Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung ist definiert als die Zeit von Baseline-Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber Baseline plus einem Tag von mindestens der MID. Der pU gab für die EQ-5D-VAS eine MID von 7 Punkten für die Datenanalyse an. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 10 bzw. 12 Punkten durchgeführt.</p> <p>In Modul 4 des Herstellerdossiers wird vom pU eine Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten, „bei denen ein Fragebogen zur Baseline und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag“, definiert. Als Patienten unter Risiko werden diejenigen Patienten angegeben, die zu Tag 1 des jeweiligen Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben. Die Rücklaufquote wird berechnet, indem Patienten, die das Instrument beantwortet haben ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten unter Risiko gesetzt werden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen. Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10</p>

Morbidität	<p>bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [19]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen von Responderanalysen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>Zur Ableitung eines gesundheitsökonomischen Gesamtnutzwerts wird ein EQ-5D-Gesamtindex berechnet. Dieser Berechnung liegen Gewichte zugrunde, die durch Erhebungen anhand der Allgemeinbevölkerung gewonnen wurden. Da der Nutzwert nicht anhand von Erhebungen an einer geeigneten Patientengruppe (vergleichbare Indikation), sondern anhand der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation nicht gegeben.</p> <p>Patientenrelevanz: Der Gesundheitsstatus, der mittels EQ-5D-VAS gemessen wird, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>
Endpunkt	EORTC QLQ-C30
Operationalisierung	<p>Der QLQ-C30-(Quality of Life-Core 30-Item-) Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei Krebspatienten, das von den Patienten ausgefüllt wird. Für die meisten Items entspricht der Bezugszeitraum der vergangenen Woche. Der Fragebogen gliedert sich in 5 Funktionskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion), 3 Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen) und eine globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität auf. Darüber hinaus können einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) oder finanziellen Beeinträchtigungen separat betrachtet werden. Zur Erfassung der Symptome werden die Symptomskalen sowie die einzelnen Items zur Erfassung von Symptomen herangezogen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Gesamtscore wird auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.</p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte jeweils vor Therapiebeginn an Tag 1 des Therapiezyklus 1–6 im Interventionsarm bzw. des Therapiezyklus 1–4 im Kontrollarm und 4 Wochen nach der letzten Visite bzw. 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Dosis. Im Follow-up wurde das Instrument nicht erhoben. Sofern weniger als die Hälfte der einzelnen Items einer Multi-Item-Subskala nicht beantwortet werden, wird diese Subskala als fehlend („missing“) bewertet. Subskalen, die aus einzelnen Items bestehen, werden als fehlend („missing“) angesehen, sofern das Item unvollständig ausgefüllt wurde.</p> <p>Als Primäranalyse wurde die Analyse mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Repeated measures mixed effect model) angegeben, mit der die Veränderung der Werte zum Ausgangswert für beide Behandlungsarme berechnet wurden. Ergänzend wurde in Modul 4 des Herstellerdossiers anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells die Zeit bis zur Verschlechterung, stratifiziert nach den Stratifizierungs-</p>

Morbidität	
	<p>faktoren der Randomisierung, untersucht. Die Dauer bis zum Eintreten einer Verschlechterung bei einer Subskala bzw. Einzelitem ist definiert als Zeit von der Baseline-Erfassung (Zyklus 1, Tag 1) bis zum Zeitpunkt der ersten Verschlechterung gegenüber Baseline plus einem Tag von mindestens der MID. Der pU gab eine MID von 10 Punkten für die Datenanalyse an. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen mit einer MID von 5 Punkten durchgeführt. Darüber hinaus wurden Überlebenszeit-Analysen mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt.</p> <p>In Modul 4 des Herstellerdossiers wird vom pU eine Rücklaufquote bezogen auf alle Patienten, „bei denen ein Fragebogen zur Baseline und mindestens ein weiterer Fragebogen nach der Ausgangserhebung in Bezug auf die krankheitsspezifischen Symptome vorlag“, definiert. Als Patienten unter Risiko werden diejenigen Patienten angegeben, die zu Tag 1 des jeweiligen Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben. Die Rücklaufquote wird berechnet, indem Patienten, die mindestens eine Frage des Instruments beantwortet haben ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten unter Risiko gesetzt werden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen speziell für Krebspatienten. Die vom pU vorgelegte Validierungsstudie wurde allerdings nicht speziell an Patienten mit ALL durchgeführt [1]. Angaben zu klinisch relevanten intraindividuellen Veränderungen des QLQ-C30 variieren für die Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [9]. Bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom werden intraindividuelle Veränderungen auf den Skalen „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“, „Körperliche Funktion“, „Emotionale Funktion“ sowie „Soziale Funktion“ im Bereich von 5–10 Punkten als klinisch relevant bezeichnet. Diese Studie legt der pU als Begründung für die Wahl der MID vor [11]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der Skala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird dieser Schwellenwert auch für andere Skalen des Instruments herangezogen. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Relevanzschwellen auf andere Skalen eines Instruments generell nicht angenommen werden kann.</p> <p>Patientenrelevanz: Symptome, die mittels EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, sind patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; ANZ: Absolute Neutrophilenzahl; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; GMALL: German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; MID: Minimal Important Difference; MRD: Minimale residuale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Endpunkt	EORTC QLQ-C30
Operationalisierung	Die Lebensqualität wurde auf Basis des Items allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, der 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion [5 Items], Rollenfunktion [2 Items], Emotionale Funktion [4 Items], Kognitive Funktion [2 Items], Soziale Funktion [2 Items]) und des Items zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 erhoben (siehe zum Aufbau des EORTC QLQ-C30 Tabelle 7).
Bewertung	<p>Operationalisierung und Validität: Siehe Bewertung der Operationalisierung und der Validität des EORTC QLQ-C30 in Tabelle 7.</p> <p>Patientenrelevanz: Lebensqualität, die mittels EORTC QLQ-C30 erhoben wurde, ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	<p>Alle beobachteten oder wahrgenommenen UE werden unabhängig vom Behandlungsarm oder des vermuteten kausalen Zusammenhangs zur Studienmedikation erfasst. Unerwünschte Ereignisse sollen durch den Prüfarzt bis zur Beseitigung des Ereignisses oder seiner Folgen nachbeobachtet werden oder bis zur Stabilisierung auf einem für den Prüfarzt angemessenen Niveau. Die Verschlimmerung von Krankheitszeichen und -symptomen des untersuchten Malignoms sollte als UE im CRF berichtet werden. Das Fortschreiten der Erkrankung anhand von Messungen der malignen Läsionen, Radiographien oder anderen Methoden sollte nicht als UE berichtet werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) sollen im CRF mindestens von der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Visite festgehalten werden. Falls ein Patient eine neue Behandlung mit einer Anti-Krebs-Therapie beginnt, endet der Zeitraum des Berichtens der nicht schwerwiegenden UE mit Beginn der neuen Behandlung. Todesfälle während der Phase des Berichtens der SUE müssen auch nach der Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation unabhängig von intervenierenden Behandlungen berichtet werden.</p> <p>Die Phase des Berichtens von SUE beginnt, sobald der Patient seine informierte Einwilligung abgegeben hat, und wird bis mindestens 4 Wochen (28 Tage) nach dem letzten Verabreichen der Studienmedikation fortgeführt. Sofern SUE nach Ende dieser Phase auftreten, sollte der Prüfarzt diese an den Sponsor berichten, sofern er sie registriert.</p> <p>Im SAP ist angegeben, dass „treatment-emergent“ UE zwischen Verabreichen der ersten Dosis der Studienmedikation bis 42 Tage nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 17.0) kodiert.</p> <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u> Als SUE wird jedes UE definiert, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist (unmittelbares Todesrisiko),

Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt, • zu andauernder oder erheblicher Invalidität (substanzielle Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens) führt, • zu einer kongenitalen Anomalie führt. <p>Der Progress des untersuchten Malignoms (einschließlich Zeichen und Symptome der Progression, sowie Hospitalisierung aufgrund von Zeichen und Symptomen der Progression) sollte, sofern es sich nicht um ein tödliches Ereignis handelt, nicht als SUE berichtet werden. Im Falle eines tödlichen Ereignisses während der Studie oder der Phase des Berichtens der UE sollte das Ereignis, welches zum Tod geführt hat, als UE und SUE Grad 5 festgehalten werden.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Protokoll spezifizierte SUE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Febrile Neutropenie < Grad 5 ○ Neutropenische Sepsis < Grad 5 Sofern der Prüfarzt keinen kausalen Zusammenhang zwischen Studienmedikation und den oberhalb aufgeführten Ereignissen vermutet, sollen diese Ereignisse nicht als SUE berichtet werden. Diese Ereignisse treten häufig bei Patienten mit ALL auf. Dennoch sollen diese Ereignisse als UE im CRF festgehalten werden. • Potentielle Fälle medikationsverursachter Leberschäden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potentielle Hy's-Law-Fälle ○ Potentielle VOD- / SOS-Fälle • Hospitalisierung <p><u>Zusätzlich im Herstellerdossier genannte UE von besonderem Interesse</u></p> <p>UE des CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklassen: 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 Knochenkrankungen, 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).</p> <p>UE gemäß Preferred Terms der Systemorganklassen 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.</p> <p><u>Potentielle Hy's-Law-Fälle</u></p> <p>Abnormale AST- oder ALT-Werte einhergehend mit abnormalen Erhöhungen des Gesamtbilirubinwerts, die die unten aufgeführten Kriterien erfüllen, werden bei Abwesenheit von anderen Gründen für Leberschäden als potentielle Fälle medikationsverursachter Leberschäden (potentielle Hy's-Law-Fälle) eingeschätzt und sollten immer als wichtiges medizinisches Ereignis angesehen werden.</p> <p>Die Grenze der Laborwertabweichungen für potentielle Fälle medikationsverursachter Leberschäden hängt von den individuellen Baselinewerten und der zugrundeliegenden Verfassung der Patienten ab. Patienten, die folgende Laborwertabweichungen aufweisen, sollten genauer untersucht werden, um den Ursprung der Laborwertabweichungen zu bestimmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, deren AST- oder ALT- und Gesamtbilirubinwerte zu Baseline innerhalb des Normalbereichs lagen, deren AST- oder ALT-Werte sich anschließend aber auf ≥ 3 des ULN erhöht haben einhergehend mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubinwerts auf ≥ 2 des ULN und keinem Nachweis einer Hämolyse und einer Alkaliphosphatase ≤ 2 des ULN (oder nicht verfügbar).

Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit vorbestehenden AST- oder ALT- oder Gesamtbilirubinwerten oberhalb des Normalbereichs; die folgenden Grenzwerte sollten verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten mit vorbestehenden AST- oder ALT-Werten oberhalb des Normalbereichs zu Baseline: AST oder ALT ≥ 2 mal der Baselinewerte und ≥ 3 des ULN, oder ≥ 8 des ULN (je nachdem was kleiner ist) einhergehend mit <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten mit vorbestehenden Gesamtbilirubinwerten oberhalb des Normalbereichs: Gesamtbilirubinwerterhöhung seit Baseline um ≥ 1 des ULN oder falls der Wert ≥ 3 des ULN beträgt (je nachdem was kleiner ist) <p>Für solche Patienten folgen genauere Untersuchungen mittels Labortests, detaillierte Untersuchungen der Krankheitsgeschichte sowie eine detaillierte körperliche Untersuchung. Die Untersuchungen sollten möglichst innerhalb von 48 Stunden nach Bekanntwerden der abnormalen Ergebnisse durchgeführt werden.</p> <p>Alle Patienten, bei denen die oben genannten Laborwerte mittels wiederholter Messungen bestätigt wurden und für die keine andere Ursache für Abweichungen des Leberfunktionstests identifiziert werden konnten, sollten als potentielle Hy's-Law-Fälle angesehen werden. Solche Fälle sollten als SUE berichtet werden.</p> <p><u>Potentielle VOD- / SOSFälle</u></p> <p>Die Venöse okklusive Leberkrankheit (VOD) / das sinusoidale Obstruktionssyndrom (SOS) ist definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Das Auftreten von 2 der 3 folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubinlevel im Serum $> 34 \mu\text{mol/l}$ ($> 2,0 \text{ mg/dl}$). ○ Anstieg der Lebergröße seit Baseline oder Entwicklung von Schmerzen im rechten Oberbauch („right upper quadrant pain“) mit Ursprung in der Leber. ○ Unerwartete Gewichtszunahme $\geq 2,5 \%$ (z. B: innerhalb eines Zeitraums von 72 Stunden) wegen Flüssigkeitsanlagerungen in den Wochen nach der Infusion der Studienmedikation, nach der Chemotherapie oder nach der auf die SZT vorbereitenden Therapie oder die Entwicklung eines Aszites, der bei Baseline nicht vorlag . <p>Und das Fehlen anderweitiger Erklärungen für diese Krankheitszeichen und -symptome.</p> b) Entwicklung eines Anstiegs des Bilirubinwerts, einer Gewichtszunahme oder einer Hepatomegalie und histologische Abweichungen im Rahmen einer Biopsie der Leber, die eine Leberzellnekrose, eine sinusoidale Fibrose und eine zentrilobuläre Blutung mit oder ohne Fibrose der terminalen hepatischen Venolen aufzeigt. Die Erhöhung des Portaldrucks ($> 10 \text{ mm Hg}$) ist verwendbar zur Diagnose der VOD / SOS. <p>Die Schwere der VOD / SOS wird folgendermaßen definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Mild: klinisch wahrnehmbar, erfordert keine Behandlung und löst sich vollständig wieder auf. b) Moderat: Zeichen und Symptome erfordern eine Behandlung mit Diuretika oder Schmerzmedikation, löst sich aber vollständig wieder auf. c) Schwer: erfordert Behandlung, löst sich aber nicht vor Tag 100 oder vor dem Eintreten des Todes wieder auf. <p>Alle VOD- / SOS-Fälle müssen unabhängig von Kausalität, Schwere oder Behandlungsarm für bis zu 2 Jahre nach Randomisierung als SUE berichtet werden. VOD- / SOS-Ereignisse, die nach diesem Zeitraum auftreten, sollten gemäß den Vorgaben für SUE berichtet werden.</p> <p>Zum Review von hepatischen Ereignissen wird ein unabhängiges, verblindetes Beurteilungskomitee für hepatische Ereignisse herangezogen. Um genügend Daten zur Bewertung durch dieses Beurteilungskomitee für hepatische Ereignisse zu generieren, müssen Ärzte ein Formular für schwere Hepatotoxizitäten beim Auftreten eines von mehreren definierten Ereignissen bis zum Ende der Behandlung oder bis mindestens 28 Tage nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmediation (je nachdem was später eintritt) für beide Behandlungsarme und unabhängig davon, ob es sich um eine vermutete VOD handelt und ob das Ereignis als SUE eingeschätzt wird, ausfüllen:</p>

Sicherheit	
	<p>VOD / SOS; signifikante Abweichungen bei Leberfunktionstests, einschließlich Grad ≥ 3 AST- und/oder ALT-Erhöhung, die an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen anhält oder falls es sich zu einem Zeitpunkt um eine Erhöhung um > 10 mal des ULN handelt; Bilirubin $> 2,0$ mg/dl (> 34 μmol/l); noduläre regenerative Hyperplasie; Leber-/Multiorganversagen; Leberzirrhose; Leberfibrose; Schmerzen im rechten Oberbauch mit Verdacht auf hepatischen Ursprung (Grad ≥ 2); Aszites; Verschlimmerung einer Hepatomegalie seit Baseline; alle anderen Ereignisse (Grad ≥ 3), die unter die Systemorganklasse Leber- und Gallenerkrankungen fallen.</p> <p>Für beide Studienarme soll das Formular für schwere Hepatotoxizitäten nach Ende der Behandlung oder 28 Tage nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation (je nachdem was später zutrifft) bis 2 Jahre nach Randomisierung ausgefüllt werden, falls sich während dieser Zeit eine oder mehrere der folgenden Leberbeschwerden entwickeln:</p> <p>Leberversagen; Lebertransplantation; Zirrhose; Ausbruch eines Aszites; Neudiagnose von Ösophagusvarizen; Neudiagnose einer hepatischen Enzephalopathie; vermutete VOD / SOS, noduläre regenerative Hyperplasie, fokale noduläre Hyperplasie oder Budd-Chiari-Syndrom.</p> <p>Die Informationen, die in dieses Formular aufgenommen werden, werden genutzt, um eine narrative Beschreibung des medizinischen Sachverhalts zur Zeit des Ereignisses oder der Abnormalität vorzubereiten. Krankheitszeichen und -symptome, das Gewicht und potentielle alternative Ursachen sollten bereitgestellt werden. Das unabhängige, verblindete Beurteilungskomitee der hepatischen Ereignisse benötigt so viele klinische Informationen bezüglich des hepatischen Ereignisses wie möglich.</p> <p>Die Berechnung der Effektschätzer in den Unterlagen des pU erfolgte auf Basis der Einschätzung durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Hospitalisierung</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung oder einer Verlängerung einer Hospitalisierung assoziiert sind, werden als schwerwiegend angesehen. Jedwede initiale Aufnahme in eine Gesundheitseinrichtung erfüllt dieses Kriterium (auch wenn es sich um weniger als 24 Stunden handelt). Die Aufnahme berücksichtigt auch den Transfer zu einer Akut-/Intensivstation innerhalb eines Krankenhauses (z. B. von einer psychiatrischen Station zu einer anderen medizinischen Station, von einer Normalstation zu einer kardiologischen Koronarstation, von einer neurologischen Station zu einer Tuberkulose-Einheit).</p> <p>Hospitalisierung schließt die folgenden Einrichtungen nicht ein: Reha-Klinik, Hospiz, Kurzzeitpflege, Pflegeheim, Altersheim, routinemäßige Notaufnahme, ambulante Eingriffe.</p> <p>In Abwesenheit eines ursächlichen, klinischen UE stellt eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer Hospitalisierung kein SUE dar.</p> <p><u>Schwere der UE</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß der „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI CTCAE, Version 3.0) bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stufe 0: Keine Veränderung vom Normal- oder Referenzbereich (die Stufe ist in Version 3.0 nicht enthalten, darf aber unter gewissen Umständen verwendet werden) • Stufe 1: Geringfügiges UE • Stufe 2: Moderates UE • Stufe 3: Schweres UE • Stufe 4: Lebensbedrohliches oder zur Behinderung führendes UE • Stufe 5: Das UE führt zum Tod des Patienten <p><u>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen</u></p> <p>Abbrüche der Studienmedikation, die auf UE zurückzuführen sind, sollten von Abbrüchen der Studienmedikation wegen anderer Ursachen unterschieden werden.</p>

Sicherheit	
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Der Endpunkt wird als valide eingeschätzt.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOS: Sinusoidales Obstruktionsyndrom; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unrerwünschte Ereignisse; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs; VOD: Venöse okklusive Leberkrankheit.

2.5.4 Statistische Methoden

Studienberichte werden zu drei Datenschnitten erstellt:

- 3 Monate nach Randomisierung von mindestens 218 Patienten für die primäre Analyse des Endpunkts CR / CRi: 2. Oktober 2014 (Datenschnitt des 1. Studienberichts).
- Nach mindestens 248 OS-Ereignissen für die primäre Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben: 8. März 2016 (Datenschnitt des 2. Studienberichts).
- 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten oder 5 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten (je nachdem, was eher eintritt) als Abschluss der Studie: 4. Januar 2017 (Datenschnitt des 3. Studienberichts; Daten aus diesem Datenschnitt sind bereits verfügbar, der Studienbericht ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (13. Juli 2017) noch nicht final vorliegend; der pU gibt an, Ergebnisse dieses Datenschnitts als Sensitivitätsanalysen zu verwenden).

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung der Studie B1931022 basierte auf den beiden primären Endpunkten Remission (CR / CRi) und Gesamtüberleben. Das Signifikanzniveau (α -Fehler) wurde für beide Endpunkte gleichmäßig aufgeteilt (Bonferroni-Methode).

Annahmen Remission (CR / CRi):

Bei einer Fallzahl von 218 Patienten und einem Signifikanzniveau (α -Fehler) von 1,25 % (einseitig) hat die Studie eine Power von mindestens 88,5 % zur Erfassung von Unterschieden bezüglich der Remissionswahrscheinlichkeiten von 61 % im Interventionsarm und 37 % Kontrollarm.

Annahmen Gesamtüberleben:

Das Studiendesign wurde so angelegt, dass für das Gesamtüberleben ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau (α -Fehler) von 1,25 % (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 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 % im Kontrollarm sowie im Interventionsarm insgesamt

5 % der Patienten aufgrund der Abwesenheit bei den Folgeuntersuchungen (Drop-outs) von der Studie ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund dieser Annahmen wird eine Stichprobengröße von 248 Ereignissen benötigt. Die Rekrutierung der Patienten sollte fortgeführt werden bis die Stichprobengröße 325 Patienten für OS umfasst, außer das externe Datenmonitoringkomitee stoppt die Rekrutierung früher. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird nach 248 Ereignissen durchgeführt.

Interimsanalysen

Zwei Interimsanalysen wurden für den primären Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Diese sollten zu Zeitpunkten durchgeführt werden, als etwa 25 % (ca. 62 Ereignisse) bzw. mindestens 60 % (149 Ereignisse) der notwendigen Ereignisse (248 geplante Gesamtereignisse) eingetreten waren. Durch die 1. Interimsanalyse wurde ausschließlich die Futility überprüft und mit der 2. Interimsanalyse sowohl die Wirksamkeit als auch die Futility überprüft.

Unter der Annahme, dass die erste Interimsanalyse nach 62 Ereignissen durchgeführt wird, kann die Studie wegen Futility gestoppt werden, falls der p-Wert $> 0,61$ ist (entspricht einem HR $> ,07$). Das kumulative β , das für die 1. Interimsanalyse aufgewendet wurde, beträgt 0,03.

Unter der Annahme, dass die 2. Interimsanalyse nach 149 Ereignissen durchgeführt wird, kann die Studie wegen Futility gestoppt werden, falls der p-Wert $> 0,17$ ist (entspricht einem HR $> 0,86$). Aufgrund der Wirksamkeit kann die Studie gestoppt werden, falls der p-Wert $< 0,003$ ist (entspricht einem HR $< 0,64$). Das kumulative β , das für die 2. Interimsanalyse aufgewendet würde, beträgt 0,08. Das aufgewendete α entspräche 0,003.

Im SAP wird ausgeführt, dass es schwierig werden könnte, die Interimsanalysen bei exakt 25 % und 60 % der Todesfälle durchzuführen. Wenn die Rate an Todesfällen bei den Interimsanalysen von den geplanten Prozentwerten abweicht, werden der p-Wert zum Verwerfen der Nullhypothese (d. h. zum Abbruch aus Wirksamkeit bei der zweiten Interimsanalyse) und die p-Werte für den Abbruch aus Futility für beide Interimsanalysen auf dem verwendeten α (Wirksamkeit) und β (Futility) basieren.

Die Futility-Grenzen sind nicht bindend. Dies bedeutet, dass unter außergewöhnlichen Umständen die Entscheidung getroffen werden kann, dass die Studie nicht gestoppt wird, obwohl dies gemäß obigen Angaben erfolgen müsste.

Die Interimsanalysen werden von einem unabhängigen Statistiker durchgeführt und die Ergebnisse der Datenanalyse werden zum Review an das externe Datenmonitoringkomitee versendet. Die Daten zum Gesamtüberleben der Interimsanalysen werden nicht mit dem Studienteam geteilt, sofern die Studie nicht gestoppt wurde. Die Ergebnisse werden bis zum Abschluss der finalen Analyse verblindet gehalten.

Analysepopulationen

Sicherheitspopulation [n=307 (Interventionsarm: n=164; Kontrollarm: n=143)]:

Die Sicherheitspopulation umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Medikationen erhalten haben (Inotuzumab Ozogamicin oder Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes). Von dieser Analysepopulation sind Patienten ausgeschlossen, die nicht randomisiert wurden oder keine Medikation erhalten haben.

Intention-to-Treat (ITT):

- ITT-Population [n=326 (n=164; n=162)]: umfasst alle randomisierten Patienten.
- ITT218-Population [n=218 (n=109; n=109)]: Analysen auf Basis der ITT-Population umfassen für die als primär definierte Analyse der Endpunkte komplette Remission (CR / CRi) und MRD die ersten 218 randomisierten Patienten.

Modifizierte Intention-to-Treat (mITT):

- mITT-Population [n=307 (n=164; n=143)]: umfasst alle randomisierten Patienten, die die Studienbehandlung begonnen haben.
- mITT218-Population [n=205 (n=109; n=96)]: Analysen auf Basis der mITT-Population umfassen für die als primär definierte Analyse der Endpunkte komplette Remission (CR / CRi) und MRD diejenigen Patienten, die behandelt wurden und zu den ersten 218 randomisierten Patienten zählen.

Per-Protocol (PP):

- Die PP-Population [n=297 (n=160; n=137)]: umfasst alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllen:
 - Sie wurden randomisiert und haben mindestens eine Medikation erhalten.
 - Keine wesentlichen Protokollverletzungen; wesentliche Protokollverletzungen schließen das Versagen der Einhaltung der wesentlichen Einschlusskriterien oder Dosierungsfehler ein.
 - Eine adäquate Beurteilung des Tumors zu Baseline; eine adäquate Beurteilung des Tumors zu Baseline wurde durchgeführt, falls der Patient eine der beiden Prozeduren beim Screening durchlaufen hat:
 - Biopsie oder Aspiration des Knochenmarks mit > 5 % Blasten.
 - Hämatologische Untersuchung mit Vorhandensein von Blasten (prozentual oder absolut).
- PP218-Population [n=196 (n=106; n=90)]: Patienten, die die Kriterien der PP-Population erfüllen und zu den ersten 218 randomisierten Patienten zählen.

Statistische Modelle

Die primären Analysen vergleichen die Anzahl an Patienten mit kompletter Remission (CR / CRi) sowie das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen. Der α -Fehler wird mittels Bonferroni-Korrektur kontrolliert, sodass für beide Vergleiche ein α von 1,25 % (einseitig) verwendet wird.

Komplette Remission:

Angenommen Δ ist der wahre Unterschied der Wahrscheinlichkeit einer Remission zwischen den beiden Behandlungsarmen (Interventionsarm - Kontrollarm), so gelten für die hämatologische Remission folgende Hypothesen:

- $H_0: \Delta \leq 0$
- $H_1: \Delta > 0$

Für den Vergleich der Remissionraten zwischen den Behandlungsarmen wird ein Chi-Quadrat-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,0125$ verwendet. Für jeden Behandlungsarm wird die Remissionsrate mitsamt 95%-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Der Schätzer von Δ wird berechnet und ein 97,5%-KI wird mittels F-Verteilung berechnet.

Die primäre Analyse der kompletten Remission (CR / CRi) wird anhand der ITT-Population durchgeführt. Patienten, die kein CR oder CRi erreichten, einschließlich Patienten, die keine Medikation erhalten haben, werden als Non-Responder gewertet. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Sensitivitätsanalysen).

Die finale Analyse für die komplette Remission (CR / CRi), die Dauer der Remission und das MRD werden durchgeführt, nachdem 218 randomisierte Patienten für mindestens 3 Monate nach der Randomisierung nachverfolgt wurden. Zu diesem Zeitpunkt wird das Gesamtüberleben nicht untersucht, sofern die Studie nicht vor der finalen Analyse durch das externe Datenmonitoringkomitee gestoppt wurde.

Gesamtüberleben:

Hypothesen laut SAP:

- H_0 : Das Gesamtüberleben ist in beiden Studienarmen gleich lang.
- H_1 : Das Gesamtüberleben ist in beiden Studienarmen unterschiedlich lang – mit einem Vorteil für den Interventionsarm.

Für den Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Behandlungsarmen wird ein stratifizierter Logrank-Test mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125 verwendet. Das HR und die dazugehörigen zweiseitigen 97,5%-KI werden mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazards-Regression dargestellt. Es gelten die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie für die Randomisierung. Das mediane Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit zweiseitigen 95%-KI für jeden Behandlungsarm dargestellt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebensfunktion berechnet und für jeden Behandlungsarm dargestellt.

Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens wird anhand der ITT-Population durchgeführt. Patienten, die nicht verstorben sind, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Sensitivitätsanalysen).

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben wird durchgeführt, wenn ungefähr 248 Ereignisse stattgefunden haben und die Studie nicht zuvor durch das externe Datenmonitoringkomitee gestoppt wurde.

MRD:

Die MRD (beurteilt durch ein zentrales Labor) wird anhand von Patienten mit CR / CRi (für die ersten 218 Patienten gemäß Endpunkt-Bewertungskomitee) untersucht. Es liegt eine MRD-Negativität vor, wenn zwischen dem Zeitpunkt des CR / CRi und dem Ende der Behandlung der minimale MRD-Prozentsatz weniger als 0,01 % beträgt. Die MRD wird mittels einseitigem Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fisher-Test analysiert.

Rate an Stammzelltransplantationen:

Zur Untersuchung dieses Endpunkts wurde a priori kein statistisches Verfahren definiert.

Patientenberichtete Endpunkte:

Für patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) werden für die einzelnen Domänen Mittelwerte (und Standardfehler), Mediane (und Spannweite) sowie die durchschnittliche Veränderung zu Baseline (mit 95%-KI) in den Studienarmen berichtet. Liniendiagramme, die die

Mittelwerte und mittleren Veränderungen der Domänen über die Zeit darstellen, werden für jeden Behandlungsarm dargestellt.

Die primäre Analyse der patientenberichteten Endpunkte wird unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt, mittels Modell, das an jede Domäne der patientenberichteten Endpunkte angepasst wurde.

Die Schätzungen der Parameter werden unter Verwendung einer „restricted maximum likelihood estimation“ generiert. Ein Test auf unterschiedliche lineare Trends zwischen den beiden Behandlungsarmen über die Zeit wird für jede Domäne der patientenberichteten Endpunkte durchgeführt. Die p-Werte sind nur deskriptiv.

Sicherheit:

Zur Analyse der Sicherheitsendpunkte sollten exakte Fisher-Tests oder Chi-Quadrat-Tests durchgeführt werden.

Folgende Analysen werden zusätzlich in Modul 4 des Herstellerdossiers beschrieben (diese Analysen werden allerdings nicht im Studienprotokoll, SAP oder Studienbericht beschrieben):

„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.“

Umgang mit fehlenden Werten

Bei Time-to-event-Endpunkten wird Zensierung bei fehlenden Werten angewendet. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wird ausschließlich der Tod als Ereignis gewertet. Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausscheiden oder die Lost to Follow-up sind, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Sensitivitätsanalysen

Komplette Remission (CR / CRi):

- Analyse auf Basis der mITT218-Population
- Analyse auf Basis der PP218-Population
- Analyse auf Basis der ITT218-Population unter der Annahme, dass unbehandelte Patienten als Responder gewertet werden
- Logistische Regression mit multipler Imputation (Missing at random [MAR])
 - Die Sensitivitätsanalyse erfolgt auf Basis der ITT218-Population.
 - Anstatt allen Patienten, die die Studie nach Randomisierung aber vor Verabreichen der ersten Medikation abgebrochen haben als Responder oder Nicht-Responder zu werten, wird bei diesem Ansatz der Zusammenhang zwischen Baseline-Faktoren und der Remission unter Anwendung von logistischer Regression modelliert.
- Logistische Regression mit multipler Imputation (Missing not at random [MNAR])
 - Die Sensitivitätsanalyse erfolgt auf Basis der ITT218-Population.
 - Für alle Patienten mit fehlenden Angaben zum Ansprechen, einschließlich solcher, die eine Behandlung begonnen haben, wird das Ansprechen imputiert. In diesem Fall ist die

MAR-Annahme weniger plausibel. Bei dieser Analyse wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit eines fehlenden Ansprechens auch von anderen als den Baseline-Faktoren abhängt. Es werden logistische Regressionsmodelle für das Fehlen der Werte (einschließlich des Ansprechens als Kovariate) und des Ansprechens erzeugt.

- Gewichteter Chi-Quadrat-Test
 - Die Sensitivitätsanalyse erfolgt auf Basis der ITT218-Population.
 - Für Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, werden die Wahrscheinlichkeiten des Ausscheidens aus der Studie berechnet, für den Fall, dass sie in den Kontrollarm randomisiert worden wären. Diese Schätzung basiert auf der ITT218-Population.

Gesamtüberleben:

- Analyse auf Basis der mITT-Population
- Analyse auf Basis der PP-Population
- Subgruppenanalysen
- Cox-Proportional-Hazards-Regression, folgende Kovariaten können berücksichtigt werden: Alter (kontinuierlich), Ethnie (weiß, andere), Geschlecht (männlich, weiblich), Krankheitscharakteristika (% an Blasten, kontinuierlich), ECOG-Score (0/1, >1), gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Baseline (standardisierte globale Gesundheit/Lebensqualität, kontinuierlich), Dauer der ersten Remission (< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr), Salvage-Behandlung (Salvage 1, Salvage 2), Ansprechen auf die letzte vorherige Therapie (CR, andere).
- Zusätzlich wird ein gewichteter stratifizierter (nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung) Logrank-Test durchgeführt, um das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.

Diese Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten, die eine Medikation verabreicht bekommen haben oder bei denen eine Nachbeobachtung des Überlebens erfolgte; ausgeschlossen sind Patienten, die keine Medikation verabreicht bekommen haben und bei denen keine Nachbeobachtung des Überlebens stattgefunden hat. Das jedem Patienten zugewiesene Gewicht wird entsprechend den Angaben zum gewichteten Chi-Quadrat-Test für die komplette Remission berechnet. Anstatt die Wahrscheinlichkeit des Drop-outs im Kontrollarm einzuschätzen, wird die Wahrscheinlichkeit des Drop-outs ohne Verabreichen einer Medikation und ohne Nachbeobachtung des Überlebens für Patienten im Kontrollarm geschätzt.

Subgruppen

Zur Untersuchung des Vorliegens von unterschiedlichen Effekten zwischen Subgruppen wurden vom pU u. a. für den Endpunkt Gesamtüberleben Interaktionstests durchgeführt. Diese wurden als ergänzende Analysen durchgeführt und wurden nicht vorab geplant. Die Interaktionstests (p-Wert) basieren auf dem zweiseitigen Type-3-Wald-Test auf Basis des Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Behandlung, der Subgruppe und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe. Diese Interaktionstests wurden für folgende Subgruppen durchgeführt: Alter (< 55 oder ≥ 55 Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich), Region (Nordamerika oder Europa oder Asien oder andere), Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate), Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2), Ph-Status (Ph⁻ oder Ph⁺).

Amendments des statistischen Analyseplans:

In Version 2 des SAP (30. Mai 2012) wurde insbesondere der Stichprobenumfang erhöht (zur primären Analyse des kompletten Ansprechens [CR / CRi] von 194 auf 218 Patienten sowie für die gesamte Studie von 292 auf 325 Patienten). Ebenso wurde eine mITT-Population neu hinzugefügt. Weitere Änderungen betreffen die Begrenzung der Ph⁺ Patienten auf 20 % der eingeschlossenen Patienten sowie die Entfernung des Endpunkts „Zeit bis zur Progression“.

In Version 3 (15. Dezember 2014) des SAP wurde insbesondere beschrieben, dass es sich bei der kompletten Remission (CR / CRi) und dem Gesamtüberleben um zwei primäre Endpunkte handelt. In den vorherigen Versionen des SAP sowie im Studienprotokoll ist das Gesamtüberleben als sekundärer Hauptendpunkt beschrieben. Änderungen am Studiendesign oder der Art der Analysen wurden dadurch allerdings nicht vorgenommen. Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen für die beiden primären Endpunkte sowie Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte ergänzt.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Es werden die Charakteristika der Studienpopulation gemäß den Daten zum Datenschnitt vom 4. Januar 2017 dargestellt, sofern diese Daten die benötigten Angaben/Charakteristika enthalten. Andernfalls werden für die entsprechenden Angaben/Charakteristika Daten des Studienberichts zum Datenschnitt vom 8. März 2016 dargestellt. Sofern dies der Fall ist, wird angegeben, dass es sich um Daten zum Datenschnitt vom 8. März 2016 handelt.

Insgesamt wurden 326 Patienten in die Studie eingeschlossen und in den Interventionsarm (n=164) oder Kontrollarm (n=162) randomisiert, davon 21 Patienten in Deutschland (11 [6,7 %]; 10 [6,2 %]). Im Kontrollarm der Studie erhielten 19 Patienten (11,7 %) keine Behandlung. Für einen Großteil der Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, wurde vor der Randomisierung FLAG (n=102; 63,0 %) als Therapie festgelegt, die übrigen Patienten wurden Cytarabin und Mitoxantron (n=38; 23,5 %) oder HIDAC (n=22; 13,6 %) zugeteilt. Es wurden keine Informationen identifiziert, aus welchen Gründen Patienten keine Behandlung erhielten. Diese 19 Patienten unterscheiden sich im Vergleich zur gesamten Population der Kontrollgruppe bezüglich des Geschlechts (männlich: 52,6 vs. 63,0 %), des Salvage Status (Salvage 1: 47,4 vs. 64,2 %), der Zytogenetik (Ph⁺: 26,3 vs. 17,3 %) und der CD22-Expression (≥ 90 : 42,1 vs. 57,4 %) (Datenschnitt: 8. März 2016; diese Werte können aufgrund der verschiedenen Datenschnitte leicht von denen in Tabelle 11 abweichen). Zwischen Interventions- und Behandlungsarm unterscheiden sich die Populationen bezüglich des Geschlechts (männlich: 55,5 vs. 63,0 %), der Ethnie (weiß: 68,3 vs. 74,1 %) und der Dauer der ersten Remission (< 12 Monate: 58,5 vs. 65,4%). Im Interventionsarm erhielten nach Randomisierung deutlich mehr Patienten systemische Steroide als im Kontrollarm (157 [95,7 %] vs. 100 [69,9 %]; Prozentwerte bezogen auf Sicherheitspopulation). Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass im Studienprotokoll vor Verabreichen einer Dosis Inotuzumab Ozogamicin das Verabreichen von Steroiden zur Minimierung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen empfohlen wird und zum anderen darauf, dass die Patienten im Interventionsarm länger behandelt und beobachtet wurden.

Im Interventionsarm wurden 11 Patienten (6,7 %) mit Primärdiagnose eines B-Zell lymphoblastischen Lymphoms eingeschlossen, im Kontrollarm trifft dies auf 6 Patienten (3,7 %) zu. Die

übrigen Patienten wurden unter der Primärdiagnose B-Zell akute lymphatische Leukämie eingeschlossen. Eine detailliertere Charakterisierung der Primärdiagnose (B-Vorläufer-ALL [Pro-B, common-, Prä-B] oder Reife B-ALL) wurde nicht identifiziert. Es fällt auf, dass für einzelne Patienten bei mehreren Patientencharakteristika zu Baseline Unterschiede zwischen den Daten des Studienberichts zum 8. März 2016 und den Daten zum Datenschnitt vom 4. Januar 2017 bestehen. Es ist unklar, weswegen sich die Angabe der Charakteristika teilweise unterscheidet, da bereits zum Datenschnitt vom 8. März 2016 alle 326 Patienten in die Studie eingeschlossen waren.

Ein Großteil der Patienten in beiden Studienarmen hat die Studie entweder abgeschlossen oder ist verstorben und aus diesem Grund aus der Studie ausgeschieden. Die Studienarme unterscheiden sich bezüglich der Rate an Patienten, die ein weiteres Follow-up abgelehnt haben (Interventionsarm 0,6 % vs. Kontrollarm 8,0 %). Ein Großteil der Patienten beendete die Studienbehandlung aufgrund einer kompletten Remission (39,0 vs. 13,0 %), einer resistenten Erkrankung (11,0 vs. 38,3 %) oder einem objektiven Progress oder Rezidiv (14,6 vs. 12,3 %). Nur bei einem geringen Anteil an Patienten endete die Einnahme der Studienmedikation, da diese verstarben (4,3 vs. 3,7 %). Innerhalb des Kontrollarms zeigten sich zwischen den verschiedenen Chemotherapien Unterschiede bezüglich der Gründe für einen Abbruch der Teilnahme an der Studie oder einem Abbruch der Studienbehandlung. Für Patienten, die mit FLAG behandelt wurden, endete die Teilnahme an der Studie deutlich häufiger aufgrund von Versterben als für jene der anderen Chemotherapien, in denen dies prozentual auch seltener der Fall war als im Interventionsarm (FLAG: 90,2 %; Cytarabin und Mitoxantron: 71,1 %; HIDAC: 77,3 %). Im Gegensatz dazu lehnten es deutlich weniger Patienten, die mit FLAG behandelt wurden, ab, weiterhin am Follow-up teilzunehmen (FLAG: 2,9 %; Cytarabin und Mitoxantron: 15,8 %; HIDAC: 18,2 %) (Datenschnitt: 4. Januar 2017). Ob dies auf sich unterscheidende Patientencharakteristika oder die verschiedenen Chemotherapien zurückzuführen ist, ist unklar. Patientencharakteristika und Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte getrennt nach der jeweiligen Chemotherapie im Kontrollarm wurden nicht identifiziert.

Die mediane Behandlungsdauer und mediane Anzahl an begonnenen Zyklen unterschied sich deutlich zwischen den Behandlungsarmen (Behandlungsdauer: 8,9 Wochen vs. 0,9 Wochen; Zyklen: 3 vs. 1) (nur Daten zum Datenschnitt vom 6. März 2016 identifiziert). Gemäß Studienprotokoll konnten Patienten im Interventionsarm Inotuzumab Ozogamicin bis zu 6 Zyklen von jeweils 3–4 Wochen erhalten. Im Kontrollarm konnte das Verabreichen der Therapie je nach Wahl des Prüfarztes zwischen bis zu 2 Zyklen von jeweils einer Woche und bis zu 4 Zyklen zu jeweils 4 Wochen andauern. In Modul 4 des Herstellerdossiers gibt der pU an, dass die Mehrzahl der Patienten im Interventionsarm, die auf eine Therapie ansprachen (n=120), schon nach zwei Zyklen eine Remission erreichte und aus diesem Grund nicht weiter mit der Intervention behandelt wurde. Zudem wurde im Kontrollarm bei einem hohen Anteil an Patienten die Einnahme der Studienmedikation frühzeitig aufgrund eines Nichtansprechens auf die Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes beendet (62 Patienten; 38,3 %).

Tabelle 10: Allgemeine Angaben Studie B1931022

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
Keine Studienbehandlung erhalten, n (%)	0	19 (11,7) ¹⁾
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)²⁾</i>	<i>164 (100)</i>	<i>143 (88,3)¹⁾</i>
Abgeschlossen ³⁾	10 (6,1)	1 (0,6) ¹⁾
Objektiver Progress oder Rezidiv	24 (14,6)	20 (12,3) ¹⁾
Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands	2 (1,2)	4 (2,5) ¹⁾
Aufgrund von UE	27 (16,5)	10 (6,2) ¹⁾
Tod	7 (4,3)	6 (3,7) ¹⁾
Komplette Remission	64 (39,0)	21 (13,0) ¹⁾
Resistente Erkrankung	18 (11,0)	62 (38,3) ¹⁾
Protokollverletzung	2 (1,2)	0
Lost to Follow-up	0	0
Verweigerung der Fortführung der Behandlung durch den Patienten, aus anderen Gründen als UE	1 (0,6)	9 (5,6) ¹⁾
andere	9 (5,5)	10 (6,2) ¹⁾
<i>Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)⁴⁾</i>	<i>164 (100)</i>	<i>162 (100)</i>
Abgeschlossen ⁵⁾	30 (18,3)	11 (6,8)
Tod	131 (79,9)	136 (84,0)
Lost to Follow-up	1 (0,6)	1 (0,6)
Patient hat ein weiteres Follow-up abgelehnt	1 (0,6)	13 (8,0)
andere Gründe	1 (0,6)	1 (0,6)
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min;max) ⁶⁾	8,9 (0,1;26,4)	0,9 (0,1;15,6) ⁷⁾
<i>Dauer der Behandlung (in Wochen), n (%)</i>		
0 bis < 4	40 (24,4)	117 (81,8) ⁷⁾
4 bis < 8	35 (21,3)	17 (11,9) ⁷⁾
8 bis < 12	43 (26,2)	5 (3,5) ⁷⁾
12 bis < 16	16 (9,8)	4 (2,8) ⁷⁾
16 bis < 20	12 (7,3)	0 ⁷⁾
20 bis < 24	13 (7,9)	0 ⁷⁾
≥ 24	5 (3,0)	0 ⁷⁾
Begonnene Zyklen, n	464	176 ⁷⁾
<i>Patienten, die Zyklen begonnen haben, n (%)</i>		
Behandlung erhalten	164 (100)	143 (100) ⁷⁾
1 Zyklus	37 (22,6)	116 (81,1)
2 Zyklen	40 (24,4)	22 (15,4)
3 Zyklen	42 (25,6)	4 (2,8)
4 Zyklen	19 (11,6)	1 (0,7)
≥ 5 Zyklen	26 (15,9)	0
<i>Erhalt systemischer Therapien (Induktionstherapien) im Follow-up, n (%)</i>		
nein	108 (65,9)	70 (43,2)
ja	56 (34,1)	92 (56,8)
1 systemische Therapie	32 (19,5)	54 (33,3)
2 systemische Therapien	18 (11,0)	23 (14,2)
≥ 3 systemische Therapien	6 (3,7)	15 (9,3)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
<i>Art der systemischen Therapie (Induktionstherapie) im Follow-up, n (%)</i>		
Blinatumumab	10 (6,1)	20 (12,3)
CAR-T	2 (1,2)	2 (1,2)
Chemotherapie	52 (31,7)	75 (46,3)
Wachstumsfaktoren	5 (3,0)	1 (0,6)
Inotuzumab Ozogamicin	0	9 (5,6)
Steroide	20 (12,2)	33 (20,4)
TKI	3 (1,8)	10 (6,2)
andere	5 (3,0)	20 (12,3)
<i>Erhalt systemischer Therapien im Follow-up, n (%)</i>		
nein	44 (26,8)	51 (31,5)
ja	120 (73,2)	111 (68,5)
1 systemische Therapie	81 (49,4)	65 (40,1)
2 systemische Therapien	27 (16,5)	24 (14,8)
≥ 3 systemische Therapien	12 (7,3)	22 (13,6)
<i>Art der systemischen Therapie im Follow-up, n (%)</i>		
Wirkstoffe zur Prävention einer Transplantatabstoßung/ Immunsuppressiva	64 (39,0)	18 (11,1)
Blinatumumab	12 (7,3)	23 (14,2)
CAR-T	2 (1,2)	2 (1,2)
Chemotherapie	118 (72,0)	97 (59,9)
Wachstumsfaktoren	5 (3,0)	1 (0,6)
Inotuzumab Ozogamicin	1 (0,6)	9 (5,6)
Steroide	46 (28,0)	37 (22,8)
TKI	4 (2,4)	18 (11,1)
andere	14 (8,5)	23 (14,2)
<i>Wichtige Protokollverletzungen, n (%)</i>		
Begleitmedikation	85 (51,8)	96 (59,3)
Informierte Einwilligung	22 (22,9) ⁸⁾	28 (29,2) ⁸⁾
Einschluss-/Ausschlusskriterien	7 (8,2) ⁸⁾	9 (9,4) ⁸⁾
andere	20 (23,5) ⁸⁾	30 (31,3) ⁸⁾
Studienmedikation	0	9 (9,4) ⁸⁾
	54 (63,5) ⁸⁾	53 (55,2) ⁸⁾
<i>Patienten, die nach Randomisierung systemische Steroide erhalten, n (%)⁹⁾</i>	157 (95,7)	100 (69,9) ⁷⁾

¹⁾ Eigene Berechnung der Prozentwerte bezogen auf die ITT-Population.

²⁾ Zum Abbruch der Einnahme der Studienmedikation liegen zum Datenschnitt vom 04.01.2017 keine Informationen vor. Die dargestellten Daten entsprechen denen des Studienberichts zum Datenschnitt vom 08.03.2016.

³⁾ Im Studienbericht wird „Abschluss der Behandlung“ als Abschluss der maximalen Anzahl an Zyklen und Dosen der Behandlung definiert, die gemäß Protokoll vorgesehen waren.

⁴⁾ Zum Abbruch der Teilnahme an der Studie liegen Daten zum Datenschnitt vom 04.01.2017 vor. Diese werden an dieser Stelle dargestellt.

⁵⁾ Im Studienbericht wird definiert, dass ein Patient die Studie abgeschlossen hat, wenn er das Follow-up 5 Jahre nach Randomisierung oder 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten abgeschlossen hat.

⁶⁾ Zur Behandlungsdauer liegen zum Datenschnitt vom 04.01.2017 keine Informationen vor. Die dargestellten Daten entsprechen denen des Studienberichts zum Datenschnitt vom 08.03.2016.

⁷⁾ Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Safety-Population (n=143).

⁸⁾ Prozentangabe bezieht auf Patienten mit wichtiger Protokollverletzung.

⁹⁾ Datenschnitt: 08.03.2016

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie B1931022 zu Baseline

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
<i>Alter (in Jahren)¹⁾</i> Mittelwert (SD) Median (min;max)	45,9 (17,1) 46,5 (18;78)	46,0 (16,6) 47,5 (18;79)
<i>Altersgruppe, n (%)</i> < 55 Jahre ≥ 55 Jahre	104 (63,4) 60 (36,6)	103 (63,6) 59 (36,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	91 (55,5) 73 (45,5)	102 (63,0) 60 (37,0)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i> weiß dunkelhäutig asiatisch andere	112 (68,3) 4 (2,4) 31 (18,9) 17 (10,4)	120 (74,1) 3 (1,9) 24 (14,8) 15 (9,3)
<i>Region, n (%)</i> EU Nordamerika Asien andere	61 (37,2) 75 (45,7) 26 (15,9) 2 (1,2)	66 (40,7) 79 (48,8) 17 (10,5) 0
<i>Ansprechen auf die letzte vorausgegangene Induktions- chemotherapie, n (%)</i> Komplette Remission Partielles Ansprechen Stabile Erkrankung Resistente Erkrankung Progressive Erkrankung unbekannt	121 (73,8) 11 (6,7) 1 (0,6) 28 (17,1) 3 (1,8) 0	112 (69,1) 10 (6,2) 4 (2,5) 30 (18,5) 5 (3,1) 1 (0,6)
<i>Erhalt einer HSZT vor Randomisierung, n (%)</i> ja nein	29 (17,7) 135 (82,3)	32 (19,8) 130 (80,2)
<i>Karyotypisierung/Zytogenetik, n (%)</i> Normal Ph ⁺ t(4;11) Nahezu tri- oder tetraploid Komplex del(9p) Hyperdiploid andere keine Angabe	46 (28,0) 22 (13,4) 6 (3,7) 4 (2,4) 28 (17,1) 2 (1,2) 7 (4,3) 29 (17,7) 20 (12,2)	42 (25,9) 27 (16,7) 8 (4,9) 7 (4,3) 22 (13,6) 3 (1,9) 2 (1,2) 29 (17,9) 22 (13,6)
<i>Salvage-Status (Daten aus CRF), n (%)</i> Salvage 1 Salvage 2 andere	111 (67,7) 51 (31,1) 2 (1,2)	102 (63,0) 59 (36,4) 1 (0,6)
<i>Dauer der ersten Remission (Daten aus CRF), n (%)</i> < 12 Monate ≥ 12 Monate	96 (58,5) 68 (41,5)	106 (65,4) 56 (34,6)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
<i>Anzahl vorausgegangene Induktionstherapien, n (%)</i>		
1	112 (68,3)	102 (63,0)
2	50 (30,5)	59 (36,4)
3	2 (1,2)	1 (0,6)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	62 (37,8)	61 (37,7)
1	81 (49,4)	80 (49,4)
2	21 (12,8)	20 (12,3)
fehlende Daten	0	1 (0,6)
<i>CD22-Expression (zentrales Labor), n (%)</i>		
≥ 90	107 (65,2)	93 (57,4)
< 90 und ≥ 70	30 (18,3)	18 (11,1)
< 70	5 (3,0)	18 (11,1)
fehlende Daten	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)
<i>Periphere Blastenzahl (lokale Labore), (/µl) n (%)</i>	163 (99,4)	159 (98,1)
Mittelwert (SD)	2155,9 (4926,8)	2153,3 (5875,8)
Median (min;max)	107,6 (0,0;42660,0)	30,0 (0,0;43331,4)
fehlende Daten	1 (0,6)	3 (1,9)
Keine zirkulierenden peripheren Blasten (lokale Labore), n (%)	71 (43,3)	74 (45,7)
<i>Blastenanteil im Knochenmark zu Baseline, n (%)</i>		
< 50 %	53 (32,3)	48 (29,6)
≥ 50 %	109 (66,5)	113 (69,8)
fehlende Daten	2 (1,2)	1 (0,6)
<i>Primäre Diagnose, n (%)¹⁾</i>		
B-Zell akute lymphatische Leukämie	153 (93,3)	156 (96,3)
B-Zell lymphoblastisches Lymphom	11 (6,7)	6 (2,7)
CR bei erstem Therapieregime, n (%)	137 (83,5)	130 (80,2)
<i>Vorherige systemische Therapie für die primäre Diagnose, n (%)</i>	164 (100)	162 (100)
1 Therapie	112 (68,3)	102 (63,0)
2 Therapien	50 (30,5)	59 (36,4)
3 Therapien	2 (1,2)	1 (0,6)

¹⁾ Datenschnitt zum 08.03.2016.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; max: Maximum; min: Minimum; SD: Standardabweichung.

2.6.2 Mortalität

Tabelle 12: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie B1931022
(Datenschnitt: 04.01.2017)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
Gesamtüberleben		
Tod, n (%)	131 (79,9)	136 (84,0)
Zensierungen, n (%)	33 (20,1)	26 (16,0)
Studie abgeschlossen ¹⁾	30 (90,9) ²⁾	11 (42,3) ²⁾
Kein weiteres Follow-up für das Gesamtüberleben	3 (9,1) ²⁾	15 (57,7) ²⁾
Überlebensdauer (in Monaten), Median (95%-KI) ³⁾	7,7 (6,0;9,2)	6,2 (4,7;8,3)
HR (97,5%-KI) ⁴⁾	0,75 (0,57;0,99)	
p-Wert ⁵⁾	0,0105	

¹⁾ Im Studienbericht wird definiert, dass ein Patient die Studie abgeschlossen hat, wenn er das Follow-up 5 Jahre nach Randomisierung oder 2 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten abgeschlossen hat.

²⁾ Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl an Zensierungen.

³⁾ Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

⁴⁾ Stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Regression; Stratifizierungsfaktoren: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

⁵⁾ Einseitiger stratifizierter Logrank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.

Insgesamt verstarben bis zum Abschluss der Studie am 4. Januar 2017 im Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) 79,9 % der Patienten, im Kontrollarm verstarben 84,0 % der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 7,7 Monate (95%-KI: [6,0;9,2]) im Vergleich zu 6,2 Monaten (95%-KI: [4,7;8,3]). Gemäß a priori geplanter Analyse müsste wegen der einseitigen Testung, der Aufspaltung des α auf zwei Endpunkte und der durchgeführten Interimsanalysen ein $p < 0,0104$ erreicht werden, damit ein gemäß SAP konfirmatorisches und statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird das Ergebnis als signifikant angesehen, sofern $p < 0,025$, da die Aufspaltung des α auf zwei Endpunkte und die Adjustierung für multiples Testen aufgrund der Interimsanalysen als nicht erforderlich angesehen werden. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes behandelt wurden.

Es wurden keine separaten Ergebnisse für die verschiedenen Chemotherapien, die im Kontrollarm verabreicht werden konnten, berichtet. Anhand der Anzahl an Patienten, die wegen Tod aus der Studie ausgeschieden sind, lässt sich allerdings vermuten, dass sich für die verschiedenen Chemotherapien unterschiedlich lange Überlebenszeiten ergeben haben. Die Anzahl an genannten Todesfällen stimmt mit der überein, die zur Berechnung des Gesamtüberlebens herangezogen wurde (Interventionsarm: Inotuzumab Ozogamicin 131 [79,9 %]; Kontrollarm: Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: 136 [84,0 %], davon FLAG 92 [90,2 %], Cytarabin und Mitoxantron 27 [71,1 %], HIDAC 17 [77,3 %]).

Die a priori geplante Sensitivitätsanalyse, die anhand der mITT-Population (alle randomisierten Patienten, die Studientherapie erhielten) durchgeführt wurde, sowie die nicht a priori geplanten einfachen Sensitivitätsanalysen, die Patienten jeweils bei Durchführung einer SZT, bei Verabrei-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Inotuzumab Ozogamicin

chen von Inotuzumab Ozogamicin im Kontrollarm oder bei Verabreichen von Blinatumumab zensiert haben, bestätigen den signifikanten Überlebensvorteil. Die nicht a priori geplante Sensitivitätsanalyse, die Patienten zensierte, sobald sie eine Induktionstherapie im Follow-up erhalten haben, zeigte keine statistisch signifikante Überlegenheit. Ebenso zeigte die a priori geplante Sensitivitätsanalyse anhand der PP-Population zum Datenschnitt vom 3. März 2016 keine statistisch signifikante Überlegenheit. Zum Datenschnitt vom 4. Januar 2017 wurde diese Analyse nicht identifiziert.

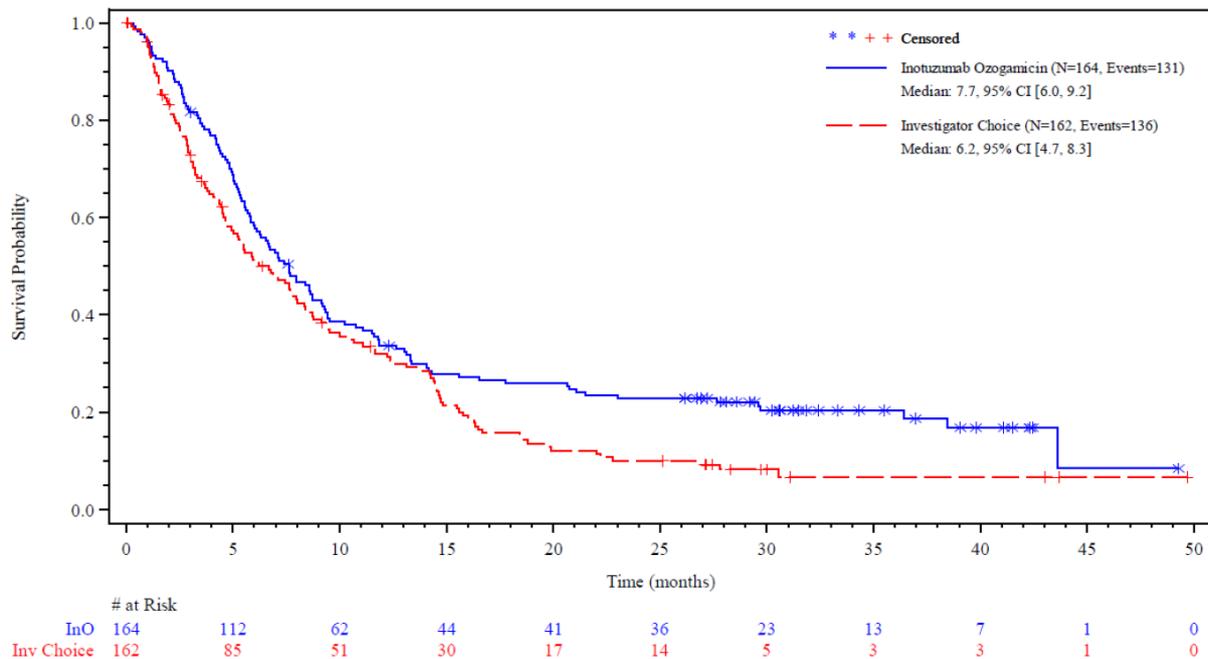


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Datenschnitt 04.01.2017)

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich, dass die Kurven der beiden Studienarme kurz nach Randomisierung unterschiedlich verlaufen mit einem Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin. Nach 15 Monaten vergrößert sich der Unterschied der beiden Kurven weiterhin mit einem Vorteil für Inotuzumab Ozogamicin.

2.6.3 Morbidität

Komplette Remission (CR / CRi)

Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt komplette Remission (CR / CRi) in der Studie B1931022
(Datenschnitt: 02.10.2014 bzw. 08.03.2016)

Studie B1931022	Datenschnitt: 02.10.2014 ¹⁾ Bewertung durch Endpunkt-Bewertungs- komitee		Datenschnitt: 02.10.2014 ¹⁾ Bewertung im Studienzentrum		Datenschnitt: 08.03.2016 Bewertung im Studienzentrum	
	Inotuzumab Ozogamicin (N=109)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=109)	Inotuzumab Ozogamicin (N=109)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=109)	Inotuzumab Ozogamicin (N=109)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=109)
Ausgewertete Patienten, n	98²⁾	73²⁾	105³⁾	91³⁾	158⁴⁾	135⁴⁾
CR / CRi						
n (%) [95%-KI]	88 (80,7) [72,1;87,7]	32 (29,4) [21,0;38,8]	85 (78,0) [69,0;85,4]	31 (28,4) [20,2;37,9]	120 (73,2) [65,7;79,8]	50 (30,9) [23,9;38,6]
Differenz CR- / CRi-Raten, % [97,5%-KI]	51,4 [38,4;64,3]		49,5 [36,4;62,7]		42,3 [31,2;53,5]	
p-Wert ⁵⁾	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
CR						
n (%) [95%-KI]	39 (35,8) [26,8;45,5]	19 (17,4) [10,8;25,9]	38 (34,9) [26,0;44,6]	19 (17,4) [10,8;25,9]	55 (33,5) [26,4;41,3]	26 (16,0) [10,8;22,6]
Differenz CR- / CRi-Raten, % [97,5%-KI]	18,3 [5,2;31,5]		17,4 [4,4;30,5]		17,5 [7,0;28,0]	
p-Wert ⁵⁾	0,0011		0,0017		0,0001	
CRi						
n (%) [95%-KI]	49 (45,0) [35,4;54,8]	13 (11,9) [6,5;19,5]	47 (43,1) [33,7;53,0]	12 (11,0) [5,8;18,4]	65 (39,6) [32,1;47,6]	24 (14,8) [9,7;21,2]
Differenz CR- / CRi-Raten, % [97,5%-KI]	33,0 [20,3;45,8]		32,1 [19,5;44,7]		24,8 [14,2;35,4]	
p-Wert ⁵⁾	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

¹⁾ Datenschnitt der als primär definierten Analyse des Endpunkts komplette Remission (CR / CRi); einziger Datenschnitt, zu dem CR / CRi sowohl durch das Endpunkt-Bewertungskomitee als auch im Studienzentrum bewertet wurde.

²⁾ Die verblindete Bewertung durch das Endpunkt-Bewertungskomitee wurde für Patienten durchgeführt, für die mindestens eine Probe nach Baseline der Analyse durch das Zentrallabor vorlag. Im Interventionsarm lagen solche Proben bei 11 Patienten (10,1 %) und im Kontrollarm bei 36 Patienten (33,0 %) nicht vor.

³⁾ Im Interventionsarm konnten für 4 Patienten (3,7 %) keine Auswertungen vorgenommen werden, im Kontrollarm trifft dies auf 18 Patienten (16,5 %) zu. Dies umfasst Patienten mit unklarem Status und solche, für die keine Post-Baseline-Werte vorliegen.

⁴⁾ Im Interventionsarm konnten für 6 Patienten (3,7 %) keine Auswertungen vorgenommen werden, im Kontrollarm trifft dies auf 27 Patienten (16,7 %) zu. Dies umfasst Patienten mit unklarem Status und solche, für die keine Post-Baseline-Werte vorliegen.

⁵⁾ Einseitiger Chi-Quadrat-Test oder exakter Fisher-Test (falls ein Zellwert < 5).

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; KI: Konfidenzintervall.

Gemäß den Datenschnitten zum 2. Oktober 2014 (primäre Analyse des Endpunkts CR / CRi) und zum 8. März 2016 zeigen die Analysen der kompletten Remissionrate (CR / CRi) einen statistisch signifikanten Vorteil von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zum Kontrollarm. Dies gilt ebenfalls jeweils für die einzelnen Endpunkte des kombinierten Endpunkts – die CR und die CRi.

Die Anzahl an Patienten, für die keine Auswertung der CR / CRi durchgeführt werden konnte, ist im Kontrollarm deutlich höher als im Interventionsarm, sowohl bezogen auf die Auswertung durch das unabhängige Bewertungskomitee als auch auf die Auswertung durch den Prüfarzt. Es ist unklar, ob es sich bei diesen Patienten zum Großteil um diejenigen Patienten handelt, die keine Behandlung erhalten haben. Ebenso ist unklar, für wie viele der Patienten eine unklare Bewertung vorlag und für wie viele Patienten keine Post-Baseline-Werte vorlagen. Auch eine Begründung für fehlende Post-Baseline-Werte wurde nicht identifiziert.

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt und bestätigen das Ergebnis der primären Analyse.

Bei insgesamt 14 der 218 Patienten (5 Patienten im Interventionsarm und 9 Patienten im Kontrollarm), die für die primäre Analyse berücksichtigt wurden, gab es unterschiedliche Einschätzungen der Remission zwischen dem Endpunkt-Bewertungskomitee und dem Prüfarzt. Der Unterschied zwischen den Einschätzungen durch das Endpunkt-Bewertungskomitee und den Prüfarzt war nicht statistisch signifikant.

MRD-Negativität

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt MRD-Negativität in der Studie B1931022
(Datenschnitt: 08.03.2016)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
MRD-Negativität (Einschätzung durch Zentrallabor) bei Patienten mit CR oder CRi (Einschätzung durch Studienzentrum)		
CR / CRi gemäß Einschätzung durch Studienzentrum, n (%) ¹⁾ [95%-KI]	120 (73,2) [65,7;79,8]	50 (30,9) [23,9;38,6]
MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	114 (95,0) ³⁾ [k.A.]	45 (90,0) ³⁾ [k.A.]
Keine MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	6 (5,0) [1,9;10,6]	5 (10,0) [3,3;21,8]
MRD-positiv, n (%) ²⁾ [95%-KI]	22 (18,3) [11,9;26,4]	26 (52,0) [37,4;66,3]
MRD-negativ, n (%) ²⁾ [95%-KI]	92 (76,7) [68,1;83,9]	19 (38,0) [24,7;52,8]
p-Wert ⁴⁾	< 0,0001	

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
MRD-Negativität (Einschätzung durch Zentrallabor) bei Patienten mit CR (Einschätzung durch Studienzentrum)		
CR / CRi gemäß Einschätzung durch Studienzentrum, n (%) ¹⁾ [95%-KI]	55 (33,5) [26,4;41,2]	26 (16,0) [10,8;22,6]
MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	53 (96,4) ³⁾ [k.A.]	24 (92,3) ³⁾ [k.A.]
Keine MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	2 (3,6) [0,4;12,5]	2 (7,7) [0,9;25,1]
MRD-positiv, n (%) ²⁾ [95%-KI]	4 (7,3) [2,0;17,6]	12 (46,2) [26,6;66,6]
MRD-negativ, n (%) ²⁾ [95%-KI]	49 (89,1) [77,8;95,9]	12 (46,2) [26,6;66,6]
p-Wert ⁴⁾	< 0,0001	
MRD-Negativität (Einschätzung durch Zentrallabor) bei Patienten mit CRi (Einschätzung durch Studienzentrum)		
CR / CRi gemäß Einschätzung durch Studienzentrum, n (%) ¹⁾ [95%-KI]	65 (39,6) [32,1;47,6]	24 (14,8) [9,7;21,2]
MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	61 (93,8) ³⁾ [k.A.]	21 (87,5) ³⁾ [k.A.]
Keine MRD-Bewertung nach Baseline, n (%) ²⁾ [95%-KI]	4 (6,2) [1,7;15,0]	3 (12,5) [2,7;32,4]
MRD-positiv, n (%) ²⁾ [95%-KI]	18 (27,7) [17,3;40,2]	14 (58,3) [36,6;77,9]
MRD-negativ, n (%) ²⁾ [95%-KI]	43 (66,2) [53,4;77,4]	7 (29,2) [12,6;51,1]
p-Wert ⁴⁾	0,0009	

¹⁾ Bezogen auf ITT-Population, siehe Tabelle 13.

²⁾ Bezogen auf Anzahl an Patienten mit CR / CRi.

³⁾ Eigene Berechnung der Prozentangaben.

⁴⁾ Einseitiger Chi-Quadrat-Test oder exakter Fisher-Test (falls ein Zellwert < 5).

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale residuale Resterkrankung.

Insgesamt erreichten zum Datenschnitt vom 8. März 2016 120 Patienten des Interventionsarms und 50 Patienten des Kontrollarms ein CR oder CRi, sodass für diese Patienten eine Untersuchung der MRD folgen sollte. Für insgesamt 11 dieser Patienten (Interventionsarm: 6 [5,0 %]; Kontrollarm: 5 [10,0 %]) wurde keine Bewertung der MRD durchgeführt. Die Raten an MRD-Negativität beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CR oder CRi. Diesbezüglich zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten mit MRD-Negativität im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm. Dies gilt ebenfalls, falls nur Patienten mit CR bzw. nur Patienten mit CRi als Bezug herangezogen werden.

Eine Sensitivitätsanalyse bezogen auf die gesamte ITT-Population bestätigt die primäre Analyse. Eine Analyse, in der sich die Raten an MRD-Negativität nur auf solche Patienten beziehen, bei denen eine MRD-Bewertung vorgenommen wurde, wurde nicht identifiziert.

Rate an Stammzelltransplantation

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Rate an Stammzelltransplantationen in der Studie B1931022
(Datenschnitt: 04.01.2017)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
SZT nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie¹⁾		
n (%) [95%-KI]	70 (42,7) [35,0;50,6]	18 (11,1) [6,7;17,0]
Differenz der CR- / CRi-Raten, % [95%-KI]	31,6 [22,6;40,6]	
p-Wert ²⁾	< 0,0001	
SZT nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie (unmittelbar nach Erreichen eines CR oder CRi gemäß Bewertung im Studienzentrum)³⁾		
n (%) [95%-KI]	65 (39,6) [32,1;47,6]	17 (10,5) [6,2;16,3]
Differenz der CR- / CRi-Raten, % [97,5%-KI]	29,1 [20,3;38,0]	
p-Wert ²⁾	< 0,0001	

¹⁾ Z. B. ohne andere intervenierende Induktionstherapie und unabhängig vom CR- / CRi-Status.

²⁾ Einseitiger Chi-Quadrat-Test oder exakter Fisher-Test (falls ein Zellwert < 5).

³⁾ Es ist unklar, worauf sich „unmittelbar“ bezieht. Eine diesbezügliche Definition wurde nicht identifiziert.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; KI: Konfidenzintervall

Gemäß den Analysen zum Datenschnitt vom 4. Januar 2017 erhielt im Interventionsarm eine statistisch signifikant höhere Rate an Patienten eine SZT nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie als im Kontrollarm. Dies gilt ebenfalls für SZT, die unmittelbar nach Erreichen eines CR oder CRi durchgeführt wurden. Gemäß den Angaben im Studienbericht ist zu vermuten, dass in der erstgenannten Untersuchung ohne unmittelbaren Bezug zum CR oder CRi auch SZT berücksichtigt wurden, die bei Patienten durchgeführt wurden, die weder ein CR noch ein CRi erreicht hatten.

Für den Datenschnitt zum 8. März 2016 wurde in einer Zusatzanalyse die Zeit bis zur SZT untersucht. Das mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnete stratifizierte HR betrug 2,76 (95%-KI: [1,63;4,65]) und zeigte eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur SZT nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und vor Beginn einer Post-Induktionstherapie für Patienten des Interventionsarms (zweiseitiger stratifizierter Logrank-p-Wert < 0,0001). Patienten wurden bei Beginn einer Post-Induktionstherapie, sofern zutreffend, oder zum Datum des letztmaligen Kontakts oder zum Todesdatum, je nachdem was später zutrifft, zensiert. Die mediane Zeit bis zur SZT betrug im Interventionsarm 5,0 Monate (95%-KI: [3,7;7,2]), im Kontrollarm wurde diese nicht erreicht. Zu diesem Datenschnitt wurde berichtet, dass im Interventionsarm 71 Patienten eine SZT erhalten hatten. Es besteht eine Diskrepanz zu dem in Tabelle 15 berichteten Wert (70 SZT). Laut Ausführungen des pU im Herstellerdossier „wird davon ausgegangen, dass diese Diskrepanz der Daten durch die inkorrekte Dokumentation der Studienmedikation als Teil des Konditionierungsregimes für die HSZT hervorgerufen wurde“.

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Inotuzumab Ozogamicin

EQ-5D-VAS

Vom pU wird für die Visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens eine Rücklaufquote angegeben, die sich aus dem Verhältnis derjenigen Patienten, die die Frage des Instruments beantwortet haben, zu denjenigen, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben, berechnet. Diese Berechnung unterscheidet sich von einer Berechnung der Rücklaufquote anhand der ITT-Population. Auf Basis der ITT-Population haben lediglich zu Baseline in beiden Behandlungsarmen ca. 70 % oder mehr der Patienten die EQ-5D-VAS ausgefüllt. Für den Interventionsarm lag diese Quote für Zyklus 2 ebenso bei mehr als 70 %. Für alle weiteren Zyklen lag diese Quote für beide Behandlungsarme deutlich unter 70 %. Zudem unterscheidet sich die Rücklaufquote deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Dies trifft auch bereits auf die Erhebungen zu Baseline zu.

Dies ist vermutlich u. a. darauf zurückzuführen, dass die EQ-5D-VAS im Follow-up der Studie nicht erhoben wurde und Patienten im Kontrollarm deutlich kürzer behandelt wurden als im Interventionsarm. In Tabelle 10 lässt sich ablesen, dass in beiden Behandlungsarmen nur ein geringer Teil der Patienten die Studienbehandlung aufgrund von Versterben abgebrochen hat.

Aufgrund der geringen und sich zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheidenden Rücklaufquoten ist von einer sehr hohen Verzerrung der berichteten Ergebnisse auszugehen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Die Angaben zu den Rücklaufquoten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 16: Rücklaufquote der EQ-5D-VAS in der Studie B1931022 (Datenschnitt: 03.08.2016)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
	Anteil an Patienten, die die Frage beant- wortet haben n/ITT (%)	Anteil an Patienten, die die Frage beant- wortet haben n/ITT (%)	Anteil an Patienten, die die Frage beant- wortet haben n/N ¹⁾ (%)	Anteil an Patienten, die die Frage beant- wortet haben n/N ¹⁾ (%)
Baseline (= Zyklus 1)	149/164 (90,9)	113/162 (69,8)	149/164 (90,9)	113/149 (75,8)
Zyklus 2	115/164 (70,1)	23/162 (14,2)	115/129 (89,1)	23/30 (76,7)
Zyklus 3	75/164 (45,7)	4/162 (2,5)	75/87 (86,2)	4/7 (57,1)
Zyklus 4	42/164 (25,6)	1/162 (0,6)	42/45 (93,3)	1/2 (50,0)
Zyklus 5	22/164 (13,4)	-	22/29 (75,9)	-
Zyklus 6	12/164 (7,3)	-	12/16 (75,0)	-
Behandlungsende	107/164 (65,2)	70/162 (43,2)	107/164 (65,2)	70/157 (44,6)

¹⁾ Anzahl der Patienten, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben (Patienten unter Risiko)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

EORTC QLQ-C30

Vom pU wird für den EORTC QLQ-C30 eine Rücklaufquote angegeben, die sich aus dem Verhältnis derjenigen Patienten, die mindestens eine Frage des Instruments beantwortet haben, zu denjenigen, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben, berechnet. Diese Berechnung unterscheidet sich von einer Berechnung der Rücklaufquote anhand der ITT-Population. Auf Basis

der ITT-Population haben lediglich zu Baseline in beiden Behandlungsarmen mehr als 70 % der Patienten mindestens eine Frage des Instruments ausgefüllt. Für den Interventionsarm lag diese Quote für Zyklus 2 ebenso bei mehr als 70 %. Für alle weiteren Zyklen lag diese Quote für beide Behandlungsarme deutlich unter 70 %. Zudem unterscheidet sich diese Quote deutlich zwischen den Behandlungsarmen. Dies trifft auch bereits auf die Erhebungen zu Baseline zu.

Dies ist vermutlich u. a. darauf zurückzuführen, dass der EORTC QLQ-C30 im Follow-up der Studie nicht erhoben wurde und Patienten im Kontrollarm deutlich kürzer behandelt wurden als im Interventionsarm. In Tabelle 10 lässt sich ablesen, dass in beiden Behandlungsarmen nur ein geringer Teil der Patienten die Studienbehandlung aufgrund von Versterben abgebrochen hat.

Aufgrund der geringen und sich zwischen den Behandlungsarmen stark unterscheidenden Rücklaufquoten ist von einer sehr hohen Verzerrung der dargestellten Ergebnisse auszugehen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Die Angaben zu den Rücklaufquoten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 17: Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 in der Studie B1931022 (Datenschnitt: 03.08.2016)

Studie B1931022	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)	Chemothera- pie nach Wahl des Prüfarztes (N=162)
	Anteil an Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben <i>n/ITT (%)</i>	Anteil an Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben <i>n/ITT (%)</i>	Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben <i>n/ITT (%)</i>	Anteil an Patienten, die alle Fragen beantwortet haben <i>n/ITT (%)</i>	Anteil an Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben <i>n/N¹⁾ (%)</i>	Anteil an Patienten, die mind. eine Frage beantwortet haben <i>n/N¹⁾ (%)</i>
Baseline (= Zyklus 1)	151/164 (92,1)	116/162 (71,6)	142/164 (86,6)	109/162 (67,3)	151/164 (92,1)	116/149 (77,9)
Zyklus 2	118/164 (72,0)	23/162 (14,2)	116/164 (70,7)	22/162 (13,6)	118/129 (91,5)	23/30 (76,7)
Zyklus 3	76/164 (46,3)	4/162 (2,5)	73/164 (44,5)	4/162 (2,5)	76/87 (87,4)	4/7 (57,1)
Zyklus 4	43/164 (26,2)	1/162 (0,6)	43/164 (26,2)	1/162 (0,6)	43/45 (95,6)	1/2 (50,0)
Zyklus 5	22/164 (13,4)	-	20/164 (12,2)	-	22/29 (75,9)	-
Zyklus 6	12/164 (7,3)	-	12/164 (7,3)	-	12/16 (75,0)	-
Behand- lungsende	108/164 (65,9)	71/162 (43,8)	101/164 (61,6)	68/162 (42,0)	108/164 (65,9)	71/157 (45,2)

¹⁾ Anzahl der Patienten, die zu Tag 1 des Zyklus einen Fragebogen abgegeben haben (Patienten unter Risiko).

²⁾ Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat.

2.6.4 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Einschätzung der Rücklaufquote für die Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 entspricht der Einschätzung, die für die Einschätzung der Symptome mittels EORTC QLQ-C30 vorgenommen wurde. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse dieses Endpunkts in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

2.6.5 Subgruppenanalysen

An dieser Stelle wird auf Subgruppen eingegangen, sofern das Ergebnis des durchgeführten Interaktionstests zwischen Subgruppen zum Niveau $\alpha=0,05$ signifikant ist. Sofern keine Interaktionstests durchgeführt wurden, werden für eine grobe orientierende Einschätzung die Konfidenzintervalle der Effektschätzer auf (Nicht-)Überlappungen untersucht. Subgruppen werden primär nur für zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogene Endpunkte berichtet. Sofern sich für diese Endpunkte Effektmodifikatoren zeigen, wird ebenfalls berichtet, ob sich diese Effektmodifikation auch bei den in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Endpunkten zeigt.

Für folgende Subgruppen wurden vom pU in einer ergänzenden Analyse Interaktionstest durchgeführt: Alter (< 55 oder \geq 55 Jahre), Geschlecht (männlich oder weiblich), Region (Nordamerika oder Europa oder Asien oder andere), Dauer der ersten Remission (< 12 oder \geq 12 Monate), Salvage-Status (Salvage 1 oder Salvage 2), Ph-Status (Ph⁻ oder Ph⁺). Für diese sechs Subgruppen zeigten sich keine signifikanten Interaktionen ($p>0,05$) für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Die 97,5%-KI der Hazard Ratios der weiteren a priori definierten Subgruppen bezüglich der Merkmale Salvage-Status nach CRF (Salvage 1 oder Salvage 2), HSZT vor Studieneinschluss (ja oder nein), Knochenmarksblasten zu Baseline (< 50 oder \geq 50 %), periphere Blastenzahl zu Baseline (0/ μ l oder > 0–1.000/ μ l/ oder > 1.000/ μ l), Remissionstyp (CR oder CRi), MRD-Status während der Studie sowie HSZT nach Randomisierung (ja oder nein) überlappen sich jeweils für den Endpunkt Gesamtmortalität. Daraus folgt, dass es keine groben Hinweise gibt, dass es sich bei den genannten Merkmalen um Effektmodifikatoren handelt. Für die analysierten nicht a priori geplanten Subgruppenanalysen überlappen sich die Konfidenzintervalle ebenfalls.

2.6.6 Sicherheit

Die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf der Sicherheitspopulation. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 4. Januar 2017.

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm (8,9 Wochen; 95%-KI: [0,1;26,4]) war deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer im Kontrollarm (0,9 Wochen; 95%-KI: [0,1;15,6]). Da UE bis 42 Tage nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet werden, unterscheidet sich somit ebenfalls die Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen. Ebenfalls wurden im Interventionsarm mehr Zyklen begonnen als im Kontrollarm (Median: 3,0 vs. 1,0 Zyklen). Aus diesem Grund werden in der Nutzenbewertung die post hoc für das Herstellerdossier berechneten Hazard Ratios dargestellt, die die Zeiten bis zum jeweiligen Ereignis berücksichtigen.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie B1931022

Studie B1931022	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis				HR [95%-KI] ^{1),2)} p-Wert ^{1),3)}
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		
	n (%) ¹⁾	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%) ¹⁾	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
UE	163 (99,4)	k.A.	143 (100)	k.A.	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	149 (90,9) ⁴⁾	0,2 [0,1;0,3]	138 (96,5)	0,2 [0,1;0,2]	0,74 [0,59;0,94] p=0,01
UE CTCAE-Grad 5 (Tod)	26 (15,9)	k.A.	16 (11,2)	k.A.	k.A.
SUE	85 (51,8)	4,9 [3,3;n.e.]	72 (50,3)	6,9 [1,2;n.e.]	0,92 [0,67;1,26] p=0,59
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	31 (18,9)	5,6 [4,9;n.e.]	11 (7,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	1,01 [0,48;2,15] p=0,98

¹⁾ Werte stammen aus für das Herstellerdossier durchgeführten Zusatzanalysen.

²⁾ Stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Regression; Stratifizierungsfaktoren gemäß Herstellerdossier: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

³⁾ Zweiseitiger stratifizierter Logrank-p-Wert.

⁴⁾ Die angegebenen Werte stammen aus den Zusatzanalysen zum Datenschnitt vom 04.01.2017. In den Daten zum Datenschnitt vom 04.01.2017, die im Studienbericht dargestellt werden sollen, ist angegeben, dass 147 Patienten (89,6 %) ein UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 erlitten.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse

Nahezu alle Patienten erlitten mindestens ein UE. Bezogen auf die Systemorganklasse traten die häufigsten UE in beiden Studienarmen in den Bereichen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, gastrointestinale Erkrankungen und Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Im Kontrollarm wurden zusätzlich häufig UE aus dem Bereich Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet (siehe Tabelle 19). Unerwünschte Ereignisse folgender Systemorganklassen traten in den Behandlungsarmen unterschiedlich häufig auf (> 10 % Unterschied): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 65,9 vs. 78,3 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (49,4 vs. 76,9 %), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (39,6 vs. 49,7 %), Leber- und Gallenerkrankungen (33,5 vs. 19,6 %), vaskuläre Erkrankungen (15,2 vs. 28,0 %).

Die häufigsten UE bezogen auf Preferred Terms waren im Interventionsarm Thrombozytopenie und Neutropenie sowie im Kontrollarm Thrombozytopenie, Anämie, febrile Neutropenie, Neutropenie, Übelkeit und Pyrexie (siehe Tabelle 19). Unerwünschte Ereignisse folgender Preferred Terms traten in den Behandlungsarmen unterschiedlich häufig auf (> 10 % Unterschied): Thrombozytopenie (Interventionsarm vs. Kontrollarm: 49,4 vs. 60,8 %), Anämie (33,5 vs. 55,2 %), febrile Neutropenie (26,8 vs. 53,8 %), Übelkeit (32,3 vs. 47,6 %), Diarrhö (18,3 vs. 39,2 %), Pyrexie (31,7 vs. 42,0 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (22,6 vs. 11,2 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (21,3 vs. 8,4 %), Hautausschlag (8,5 vs. 18,9 %).

Tabelle 19: UE mit Inzidenz ≥ 15 % in der Studie B1931022

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	UE mit einer Inzidenz ≥ 15 % in mind. einem Behandlungsarm der Studie			
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)	
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	135 (82,3)	k.A.	126 (88,1)	k.A.
Thrombozytopenie	81 (49,4)	k.A.	87 (60,8)	k.A.
Neutropenie	80 (48,8)	k.A.	66 (46,2)	k.A.
Anämie	55 (33,5)	k.A.	79 (55,2)	k.A.
Leukopenie	47 (28,7)	k.A.	54 (37,8)	k.A.
Febrile Neutropenie	44 (26,8)	k.A.	77 (53,8)	k.A.
Lymphopenie	31 (18,9)	k.A.	36 (25,2)	k.A.
Gastrointestinale Erkrankungen	118 (72,0)	k.A.	113 (79,0)	k.A.
Übelkeit	53 (32,3)	k.A.	68 (47,6)	k.A.
Diarrhö	30 (18,3)	k.A.	56 (39,2)	k.A.
Obstipation	28 (17,1)	k.A.	34 (23,8)	k.A.
Erbrechen	26 (15,9)	k.A.	35 (24,5)	k.A.
Abdominale Schmerzen	21 (12,8)	k.A.	27 (18,9)	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	108 (65,9)	k.A.	112 (78,3)	k.A.
Pyrexie	52 (31,7)	k.A.	60 (42,0)	k.A.
Fatigue	42 (25,6)	k.A.	24 (16,8)	k.A.
Untersuchungen	87 (53,0)	k.A.	62 (43,4)	k.A.
Aspartat Aminotransferase erhöht	37 (22,6)	k.A.	16 (11,2)	k.A.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	35 (21,3)	k.A.	12 (8,4)	k.A.
Alanin Aminotransferase erhöht	25 (15,2)	k.A.	18 (12,6)	k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	81 (49,4)	k.A.	110 (76,9)	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	74 (45,1)	k.A.	66 (46,2)	k.A.
Kopfschmerzen	45 (27,4)	k.A.	38 (26,6)	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (39,6)	k.A.	71 (49,7)	k.A.
Hypokaliämie	25 (15,2)	k.A.	33 (23,1)	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (38,4)	k.A.	68 (47,6)	k.A.
Husten	22 (13,4)	k.A.	23 (16,1)	k.A.
Leber- und Gallenerkrankungen	55 (33,5)	k.A.	28 (19,6)	k.A.
Hyperbilirubinämie	35 (21,3)	k.A.	24 (16,8)	k.A.
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	54 (32,9)	k.A.	49 (34,3)	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	54 (32,9)	k.A.	61 (42,7)	k.A.
Hautausschlag	14 (8,5)	k.A.	27 (18,9)	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	UE mit einer Inzidenz \geq 15 % in mind. einem Behandlungsarm der Studie			
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)	
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	36 (22,0)	k.A.	20 (14,0)	k.A.
Herzerkrankungen	25 (15,2)	k.A.	29 (20,3)	k.A.
Vaskuläre Erkrankungen	25 (15,2)	k.A.	40 (28,0)	k.A.
Hypotonie	12 (7,3)	k.A.	24 (16,8)	k.A.
Psychiatrische Erkrankungen	37 (22,6)	k.A.	42 (29,4)	k.A.
Schlafstörung	24 (14,6)	k.A.	22 (15,4)	k.A.
Augenerkrankungen	15 (9,1)	k. A.	25 (17,5)	k. A.

¹⁾ Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten sein, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder höher

Patienten im Kontrollarm erlitten nach statistisch signifikant kürzerer Zeit ein UE des CTCAE-Grades 3 oder höher als Patienten im Interventionsarm (HR für Interventionsarm vs. Kontrollarm: 0,74; 95%-KI: [0,59;0,94]; $p=0,01$). Insgesamt erlitten im Interventionsarm 149 Patienten (90,9 %) und im Kontrollarm 138 Patienten (96,5 %) ein solches UE. Bezogen auf die Systemorganklassen ergeben sich sowohl für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,75; 95%-KI: [0,58;0,96]; $p=0,02$) als auch für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,39; 95%-KI: [0,27;0,56]; $p<0,01$) im Interventionsarm statistisch signifikant längere Zeiten bis zum Eintreten eines solchen UE. Im Gegensatz dazu traten solche UE aus dem Bereich der Leber- und Gallenerkrankungen im Interventionsarm nach statistisch signifikant kürzerer Zeit auf als im Kontrollarm (HR: 1,97; 95%-KI: [1,00;3,90]; $p<0,05$). Für die weiteren Systemorganklassen ergab sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie B1931022

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mind. einem Behandlungsarm der Studie, n (%)				
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		HR [95%-KI] ^{2),3)} p-Wert ^{2),4)}
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	131 (79,9)	0,3 [0,2;0,3]	124 (86,7)	0,2 [0,2;0,2]	0,74 [0,58;0,95] p=0,01
Thrombozytopenie	67 (40,9)	k.A.	85 (59,4)	k.A.	k.A.
Neutropenie	77 (47,0)	k.A.	63 (44,1)	k.A.	k.A.
Anämie	37 (22,6)	k.A.	63 (44,1)	k.A.	k.A.
Leukopenie	44 (26,8)	k.A.	53 (37,1)	k.A.	k.A.
Febrile Neutropenie	44 (26,8)	k.A.	77 (53,8)	k.A.	k.A.
Lymphopenie	27 (16,5)	k.A.	36 (25,2)	k.A.	k.A.
Gastrointestinale Erkrankungen	21 (12,8)	n.e. [n.e.;n.e.]	11 (7,7)	n.e. [n.e.;n.e.]	1,61 [0,77;3,35] p=0,20
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (16,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	25 (17,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,88 [0,51;1,53] p=0,66
Untersuchungen	50 (30,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	33 (23,1)	n.e. [n.e.;n.e.]	1,27 [0,82;1,98] p=0,28
Erhöhte Gamma- Glutamyltransferase	18 (11,0)	k.A.	7 (4,9)	k.A.	k.A.
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	48 (29,3)	n.e. [n.e.;n.e.]	79 (55,2)	1,3 [0,6.;n.e.]	0,39 [0,27;0,56] p<0,01
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (16,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	32 (22,4)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,70 [0,42;1,18] p=0,18
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (5,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	15 (10,5)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,46 [0,20;1,06] p=0,06
Leber- und Gallenerkrankungen	28 (17,1)	n.e. [n.e.;n.e.]	12 (8,4)	n.e. [n.e.;n.e.]	1,97 [1,00;3,90] p=0,05
Venookklusive Lebererkrankung	19 (11,6)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.

¹⁾ Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten sein, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

²⁾ Werte stammen aus für das Herstellerdossier durchgeführten Zusatzanalysen.

³⁾ Stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Regression; Stratifizierungsfaktoren gemäß Herstellerdossier: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

⁴⁾ Zweiseitiger stratifizierter Logrank-p-Wert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UE erlitten im Interventionsarm 85 Patienten (51,8 %) und im Kontrollarm 72 Patienten (50,3 %). Bezüglich der Dauer bis zu einem SUE ergab sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,92; 95%-KI: [0,67;1,26]; p=0,59).

Für einzelne Systemorganklassen wurden bezüglich SUE keine Überlebenszeitanalysen identifiziert. Im Interventionsarm erlitten Patienten seltener SUE aus dem Bereich Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,8 vs. 20,3 %) als im Kontrollarm. Im Gegensatz dazu erlitten Patienten im Interventionsarm häufiger SUE aus dem Bereich gastrointestinale Erkrankungen (10,4 vs. 4,2 %) sowie aus dem Bereich Leber- und Gallenerkrankungen (14,6 vs. 4,2 %). In den weiteren Systemorganklassen unterschied sich die Rate an SUE um weniger als 5 % zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in der Studie B1931022

MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	SUE mit einer Inzidenz ≥ 2 % in mind. einem Behandlungsarm der Studie				HR [95%-KI] p-Wert
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (12,8)	k.A.	29 (20,3)	k.A.	k.A.
Febrile Neutropenie	19 (11,6)	k.A.	27 (18,9)	k.A.	k.A.
Gastrointestinale Erkrankungen	17 (10,4)	k.A.	6 (4,2)	k.A.	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (11,6)	k.A.	11 (7,7)	k.A.	k.A.
Krankheitsprogress	8 (4,9)	k.A.	5 (3,5)	k.A.	k.A.
Pyrexie	5 (3,0)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen	40 (24,4)	k.A.	39 (27,3)	k.A.	k.A.
Pneumonie	10 (6,1)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Sepsis	4 (2,4)	k.A.	10 (7,0)	k.A.	k.A.
Bakteriämie	3 (1,8)	k.A.	1 (0,7)	k.A.	k.A.
Neutropenische Sepsis	3 (1,8)	k.A.	4 (2,8)	k.A.	k.A.
Fungale Pneumonie	0	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Septischer Schock	3 (1,8)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (3,0)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (2,4)	k.A.	8 (5,6)	k.A.	k.A.
Respiratorische Insuffizienz	2 (1,2)	k.A.	6 (4,2)	k.A.	k.A.

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	SUE mit einer Inzidenz $\geq 2\%$ in mind. einem Behandlungsarm der Studie				HR [95%-KI] p-Wert
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
Leber- und Gallenerkrankungen	24 (14,6)	k.A.	6 (4,2)	k.A.	k.A.
Venookklusive Lebererkrankung	23 (14,0)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Hyperbilirubinämie	0	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Herzerkrankungen	7 (4,3)	k.A.	1 (0,7)	k.A.	k.A.
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	5 (3,0)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,4)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Vaskuläre Erkrankungen	1 (0,6)	k.A.	5 (3,5)	k.A.	k.A.
Hypotonie	0	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,2)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Subdurales Hämatom	1 (0,6)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.

¹⁾ Die Summe der Patienten, die ein UE gemäß eines Preferred Terms erlitten, sollte größer oder gleich der Gesamtanzahl an Patienten sein, die ein UE gemäß der zugehörigen Systemorganklasse erlitten. Ein Patient, der UE gemäß zwei oder mehr verschiedener Preferred Terms innerhalb einer Systemorganklasse erlitten hat, wird für die Gesamtanzahl an UE gemäß Systemorganklasse nur einmal gezählt.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erlitten im Interventionsarm 31 Patienten (18,9 %) und im Kontrollarm 11 Patienten (7,7 %). Bezüglich der Dauer bis zu einem solchen Ereignis ergab sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,01; 95%-KI: [0,50;2,15]; p=0,98).

Für einzelne Systemorganklassen wurden bezüglich solcher UE keine Überlebenszeitanalysen identifiziert. Diejenigen UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind zumeist den Systemorganklassen Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Interventionsarm: 6,1 % vs. Kontrollarm: 4,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (4,3 vs. 0 %) oder Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,0 vs. 2,1 %) zuzuordnen (siehe Tabelle 22).

Für die Merkmale Geschlecht und Dauer der ersten Remission zeigten sich gemäß Interaktionstests unterschiedliche Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen hinsichtlich des Abbruchs der Studienmedikation. Für männliche Patienten beträgt das HR 0,84 (95%-KI: [0,33;2,12]) und für Patientinnen 1,84 (95%-KI: [0,38;8,86]) (Interaktionstest: p=0,046). Bei einer Dauer der ersten Remission von weniger als 12 Monaten beträgt das HR 2,18 (95%-KI: [0,71;6,66]) und für

Patientinnen und Patienten mit einer Dauer der ersten Remission von 12 Monaten oder länger beträgt das HR 0,34 (95%-KI: [0,10;1,16]) (Interaktionstest: $p=0,020$).

Tabelle 22: Zu einem Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führende UE in der Studie B1931022

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term ¹⁾	UE, die zu einem Abbruch der Studienmedikation führen mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ in mind. einem Behandlungsarm der Studie				HR [95%-KI] p-Wert
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (6,1)	k.A.	6 (4,2)	k.A.	k.A.
Pneumonie	5 (3,0)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Sepsis	2 (1,2)	k.A.	1 (0,7)	k.A.	k.A.
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (4,3)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Hyperbilirubinämie	3 (1,8)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Venookklusive Lebererkrankung	2 (1,2)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (3,0)	k.A.	3 (2,1)	k.A.	k.A.
Thrombozytopenie	3 (1,8)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Febrile Neutropenie	0	k.A.	2 (1,4)	k.A.	k.A.
Untersuchungen	5 (3,0)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,2)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Aspartat Aminotransferase erhöht	2 (1,2)	k.A.	0	k.A.	k.A.
Gastrointestinale Erkrankungen	4 (2,4)	k.A.	1 (0,7)	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems	0	k.A.	2 (1,4)	k.A.	k.A.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall

Vom pU beschriebene Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich für Fälle von potentieller VOD (Venöse okklusive Lebererkrankung) / SOS (Sinusoidales Obstruktionssyndrom) im Interventionsarm eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum Auftreten eines solchen Ereignisses als im Kontrollarm (HR: 6,90; 95%-KI: [2,04;23,38]; $p<0,01$). Potentielle VOD- / SOS-Fälle traten zumeist nach durchgeführten SZT auf. Im Interventionsarm traten 18 solcher Fälle nach Durchführung einer post-Studien-SZT auf. Dies entspricht 22,8 % der Patienten, die eine post-Studien-SZT ($n=79$) erhalten haben. Die übrigen 5 Patienten mit potentieller VOD / SOS erlitten diese während der Behandlung mit der Studienmedikation oder während des Follow-ups ohne eine intervenierende SZT. Von diesen 5 Patienten erhielten 2 Patienten vor Einschluss in die Studie eine SZT, auf die übrigen 3 Patienten trifft dies nicht zu. Im Kontrollarm erlitten alle 3 Patienten eine potentielle VOD / SOS nach Durchführung einer post-Studien-SZT. Dies entspricht 8,6 % der Patienten, die eine post-

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Inotuzumab Ozogamicin

Studien-SZT (n=35) erhalten haben. Fünf der potentiellen VOD- / SOS-Fälle im Interventionsarm verliefen tödlich, dies trifft auf keinen der potentiellen VOD- / SOS-Fälle im Kontrollarm zu. Gemäß dem Review durch das Beurteilungskomitee für hepatische Ereignisse traten bei 24 Patienten im Interventionsarm potentielle VOD / SOS auf, im Kontrollarm sind übereinstimmend mit der Einschätzung durch den Prüfarzt 3 solcher Fälle aufgetreten. Im fertiggestellten Studienbericht zum 8. März 2016 wird zudem erläutert, dass durch das Beurteilungskomitee entgegen der Einschätzung des Prüfarztes 3 Patienten nicht als potentielle VOD / SOS eingeschätzt wurden. Im Gegensatz dazu wurden 4 Patienten durch das Beurteilungskomitee als potentielle VOD- / SOS-Fälle eingeschätzt, für die dies nach Einschätzung durch den Prüfarzt nicht zutrifft. In den Daten zum Datenschnitt vom 4. Januar 2017 wurden diesbezüglich keine Informationen identifiziert.

Die Ereignisse febrile Neutropenie < Grad 5 (HR: 0,40 (95%-KI: [0,28;0,58]; p<0,01) sowie Hospitalisierungen (HR: 0,69; 95%-KI: [0,54;0,88]; p<0,01) traten im Interventionsarm nach statistisch signifikant längerer Zeit auf als im Kontrollarm. Febrile Neutropenien des CTCAE-Grades ≥ 3 traten im Interventionsarm bei 44 Patienten (26,8 %) und im Kontrollarm bei 77 Patienten (53,8 %) auf (nicht UE von besonderem Interesse). Die Ereigniszeitanalysen der potentiellen Hy's-Law-Fälle und der neutropenischen Sepsis < Grad 5 zeigten zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede. Eine neutropenische Sepsis des CTCAE-Grades ≥ 3 trat im Interventionsarm bei 5 Patienten (3,0 %) und im Kontrollarm bei 6 Patienten (4,2 %) auf (nicht UE von besonderem Interesse).

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse in der Studie B1931022

Studie B1931022	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis				HR [95%-KI] ^{1,2)} p-Wert ³⁾
	Inotuzumab Ozogamicin (N=164)		Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (N=143)		
	n (%)	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	n (%) ¹⁾	Median, Monate [95%-KI] ¹⁾	
Potentielle VOD- / SOS-Fälle	23 (14,0)	n.e. [n.e.;n.e.]	3 (2,1)	n.e. [n.e.;n.e.]	6,90 [2,04;23,38]; p<0,01
Potentielle Hy's-Law-Fälle	3 (1,8)	n.e. [n.e.;n.e.]	4 (2,8)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,55 [0,12;2,50]; p=0,43
Febrile Neutropenie CTCAE-Grad < 5	44 (26,8)	n.e. [n.e.;n.e.]	77 (53,8)	0,7 [0,5;n.e.]	0,40 [0,28;0,58]; p<0,01
Neutropenische Sepsis CTCAE-Grad < 5	5 (3,0)	n.e. [n.e.;n.e.]	6 (4,2)	n.e. [n.e.;n.e.]	0,70 [0,21;3,00]; p=0,56
Hospitalisierungen	136 (82,9)	0,0 [0,0;0,1]	135 (94,4)	0,0 [n.e.;n.e.]	0,69 [0,54;0,88]; p<0,01

¹⁾ Werte entnommen aus für das Herstellerdossier durchgeführten Zusatzanalysen.

²⁾ Stratifiziert, Cox-Proportional-Hazard-Modell.

³⁾ Zweiseitiger stratifizierter Logrank p-Wert.

Abkürzungen: CTCAE: National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; n.e.: nicht erreicht; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se; VOD: Venöse okklusive Leberkrankheit.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Inotuzumab Ozogamicin

Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) r/r B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen [18]. In die pivotale Zulassungsstudie wurden Patienten mit der Primärdiagnose einer CD22-positiven B-Zell-ALL (Interventionsarm: 153 Patienten [93,3 %]; Kontrollarm: 156 Patienten [96,3 %]) oder einem B-Zell lymphoblastischen Lymphom (11 [6,7 %]; 6 [2,7 %]) eingeschlossen. Für Patienten mit B-Zell-ALL ist anhand der identifizierten Einschlusskriterien und Patientencharakteristika nicht belegt, dass es sich bei diesen ausschließlich um Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL handelt. Da es sich bei Patienten mit B-Zell-ALL gemäß deutscher Leitlinie zu ca. 95 % um eine B-Zell-Vorläufer-ALL handelt und nur bei ca. 5 % um eine reife B-ALL, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patienten der Population des Anwendungsgebiets entspricht [3]. Ein genauer Anteil an Patienten, der dem Anwendungsgebiet entspricht, konnte ebenso wie eine Unterteilung der Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL in Pro-B-, common- oder Prä-B-ALL nicht identifiziert werden.

Die Studienpopulation umfasst 47 Patienten (22 [13,4 %] vs. 27 [16,7 %]) mit Ph⁺ ALL. Bei diesen Patienten musste gemäß Einschlusskriterien zuvor eine Behandlung mit einem TKI der 2. oder 3. Generation und eine Standardkombinationschemotherapie in der Induktionsphase versagt haben. Somit mussten diese Patienten wie in der Fachinformation vorgegeben eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem TKI aufweisen. Der Prozentsatz an Patienten mit Ph⁺ ALL in der Studie ist etwas geringer als der Prozentsatz, der in der Literatur diskutiert wird (20–40 %) [3,7,20]. Die in der Studie verabreichte Dosierung stimmt mit der Dosierung gemäß Fachinformation überein.

Im EPAR (European Public Assessment Report) wird darauf hingewiesen, dass für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung und für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Daten vorliegen und somit eine Abschätzung der Risiken nicht möglich ist.

3.2 Design und Methodik der Studie

Es handelt sich bei der pivotalen Zulassungsstudie um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen. In dieser Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit einer r/r CD22-positiven B-Zell-ALL untersucht.

Patienten wurden stratifiziert nach der Dauer der ersten Remission (< 12 oder ≥ 12 Monate), der Salvage-Behandlung, die der Patient während der Studie erhalten wird (Salvage 1 oder Salvage 2) und dem Alter des Patienten (< 55 oder ≥ 55 Jahre) in den Interventionsarm (Inotuzumab Ozogamicin) oder den Kontrollarm (vom Prüfarzt gewählte Chemotherapie: FLAG [n=102] oder Mitoxantron und Cytarabin [n=38] oder HIDAC [n=22]) randomisiert. Gemäß Studienprotokoll musste die Festlegung der gewählten Chemotherapie durch den Prüfarzt vor Randomisierung der

Patienten stattfinden und ein Wechsel auf eine andere der vorgegebenen Chemotherapien war anschließend nicht mehr möglich. Eine Subgruppenanalyse nach Chemotherapie im Kontrollarm war nicht geplant und wurde nicht durchgeführt. Dies wäre auch aufgrund der vor Randomisierung erfolgten Festlegung der jeweiligen Chemotherapie gegebenenfalls erkenntnisreich gewesen, da sich in den eingereichten Unterlagen Hinweise zu unterschiedlichen Sterberaten bei den drei Kontroll-Chemotherapieregimen fanden. Es wurden allerdings in den Studienunterlagen keine Kriterien identifiziert, nach denen die Prüfarzte die jeweilige Chemotherapie auswählen sollten bzw. ausgewählt haben. Die European Medicines Agency (EMA) merkt im EPAR an, dass keine Standardtherapie für die in der Studie untersuchten Patienten existiert und führt diesbezüglich einige verwendete Substanzen an. Ebenso wurden keine Patientencharakteristika separat nach Chemotherapie im Kontrollarm identifiziert. Im EPAR wird ausgeführt, dass die Festlegung auf eine Chemotherapie im Kontrollarm erst nach Randomisierung der Patienten erfolgte. Es ist unklar, auf welchen Informationen diese Einschätzung basiert.

Die Patienten des Kontrollarms erhielten entsprechend des Studienprotokolls 1 von 3 präspezifizierten Chemotherapie-Optionen, die vom Prüfarzt vor Randomisierung bestimmt wurde:

- FLAG (Fludarabin + Cytarabin + G-CSF): Fludarabin 30 mg/m² an Tagen 2 bis 6; Cytarabin 2 g/m² optional an Tag 1 sowie an Tagen 2 bis 6; G-CSF 5 µg/kg/Tag oder gemäß institutionellem Behandlungsstandard (4 Zyklen à 4 Wochen).
- Cytarabin und Mitoxantron: Mitoxantron 12 mg/m² an Tagen 1 bis 3; Cytarabin 200 mg/m²/Tag ab Tag 1 intravenös mittels fortlaufender Infusion über 7 Tage (4 Zyklen à 15 bis 20 Tage).
- HIDAC (hochdosiertes Cytarabin): Cytarabin 3 g/m² intravenös über 1 bis 3 Stunden alle 12 Stunden (für bis zu 12 Dosen und bis zu 2 Zyklen).

Fludarabin ist in Deutschland nur für die Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichenden Knochenmarkreserven zugelassen, nicht für die ALL. Cytarabin ist für die Behandlung der Meningeosis lymphomatosa, in der Regel zur Linderung der Krankheitssymptome zugelassen. Mitoxantron ist u. a. für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms sowie der akuten myeloischen Leukämie (AML) indiziert, allerdings nicht zur Behandlung der ALL.

Insgesamt zeigt sich, dass keines der Therapieregime in der Vergleichstherapie vollumfänglich in Deutschland für die Therapie erwachsener Patienten mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL zugelassen ist. Die Ergebnisse des Kontrollarms sind somit nicht uneingeschränkt auf Deutschland übertragbar.

Von den insgesamt 326 in die Studie eingeschlossenen Patienten (Interventionsarm: n=164; Kontrollarm: n=162) erhielten 19 Patienten (12 % des Kontrollarms) keine Studienbehandlung, diese Patienten wurden alle in den Kontrollarm der Studie randomisiert. Die Patienten ohne erhaltene Behandlung scheinen häufiger weiblich, in 2. Salvage-Behandlung und Ph⁺ zu sein als alle Patienten des Kontrollarms. Es wurden keine Informationen identifiziert, aus welchen Gründen Patienten keine Behandlung erhielten. Darüber hinaus erhielten Patienten des Interventionsarms im Median eine deutlich längere Behandlung (8,9 vs. 0,9 Wochen) und haben im Median mehr Zyklen der Studienmedikation (3 Zyklen vs. 1 Zyklus) begonnen. Dies ist nur zum Teil darauf zurückzuführen, dass die maximale Anzahl an Zyklen im Interventionsarm höher und auch die maximale Behandlungsdauer gemäß Studienprotokoll länger festgelegt wurde als im Kontrollarm, da mehr als 80 % der behandelten Patienten im Kontrollarm nur einen Zyklus der Studienmedikation begonnen haben. Insgesamt scheinen Patienten des Interventionsarms häufiger weiblich

und nicht kaukasisch zu sein und die Dauer der ersten Remission scheint häufiger als im Kontrollarm weniger als 12 Monate zu betragen.

Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das offene Design der Studie birgt die Gefahr der Verzerrung: zum einen auf Teilnehmerseite, wenn gegebenenfalls die Behandlung gar nicht erst begonnen oder die Behandlung bzw. Studie früher abgebrochen wurde oder wenn beispielsweise die Lebensqualität verzerrt, teils auch unbewusst, wahrgenommen und berichtet wird; zum anderen durch ungleiche Erfassung, Bewertung und Behandlung von Symptomen und unerwünschten Ereignissen auf Untersucherseite.

Die Fallzahlplanung und die statistische Analyse sind im SAP dargelegt. Für die beiden primären Endpunkte „Komplette Ansprechrate“ und „Gesamtüberleben“ wurde hierin festgelegt, dass das Signifikanzniveau für die konfirmatorische Testung der beiden primären Endpunkte aufgrund der einseitigen Testung, der Verwendung von zwei primären Endpunkten sowie der Verwendung von Interimsanalysen $\alpha=0,0125$ („Komplette Ansprechrate“) bzw. $\alpha=0,0104$ („Gesamtüberleben“) beträgt. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist eine Adjustierung des α aufgrund mehrerer primärer Endpunkte sowie Interimsanalysen nicht notwendig, sodass für beide Endpunkte jeweils ein $\alpha=0,025$ – das aus der Anwendung einseitiger Tests folgt – adäquat erscheint. Dies ist darin begründet, dass die Studie in Übereinstimmung mit den präspezifizierten Abbruchkriterien bei keiner der Interimsanalysen abgebrochen wurde und die präspezifizierte Anzahl an Ereignissen für die Durchführung der finalen Analyse des Gesamtüberlebens erreicht wurde. Die Halbierung des α aufgrund einseitiger Testung ist adäquat, es wurde allerdings keine Begründung für die Verwendung einseitiger Tests anstatt der standardgemäß verwendeten zweiseitigen Tests identifiziert. Ebenso wurde keine Begründung der der Fallzahlplanung zugrundeliegenden Annahmen identifiziert. Die Auswertungen der Endpunkte erfolgten zu den a priori festgelegten Zeitpunkten.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zur Mortalität (Gesamtüberleben [primärer Endpunkt der Studie]) und zur Morbidität (Komplette Remissionsrate [primärer Endpunkt der Studie], MRD-Negativität, EQ-5D-VAS, Rate an SZT, EORTC-QLQ-30-Symptomskalen) ein.

Die Endpunkte komplette Remissionsrate und MRD-Remissionsrate wurden auf Basis der modifizierten Cheson-Kriterien erhoben und basieren somit hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Der pU hat keine Validierungsstudien für diese Endpunkte als Surrogate für patientenrelevante Endpunkt vorgelegt. Daher werden diese Endpunkte nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der unklaren Operationalisierung und Validität des Endpunkts Rate an SZT wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Insgesamt verstarben bis zum Ende der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben (Datenschnitt: 4. Januar 2017) 79,9 % der Patienten, die mit Inotuzumab Ozogamicin behandelt wurden und 84,0 % der Patienten, die mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes im Vergleichsarm behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben lag im Interventionsarm bei

7,7 Monaten (95%-KI: [6,0;9,2]) und im Kontrollarm bei 6,2 (95%-KI: [4,7;8,3]). Für die Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung ergibt sich für Inotuzumab Ozogamicin gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm ein statistisch signifikant längeres Überleben (HR: 0,75; 97,5%-KI: [0,57;0,99]; $p=0,0105$), da $p=0,025$ unterschritten wurde. Gemäß der konfirmatorischen statistischen Planung der Studie hätte ein $p=0,0104$ unterschritten werden müssen, um einen statistisch signifikanten Vorteil zu zeigen. Allerdings wurde auch im EPAR angemerkt, dass die geplante Teststrategie (Bonferroni-Korrektur) zu konservativ („over-conservative“) war und das Ergebnis unter Verwendung eines konventionellen α -Fehlers als statistisch signifikant angesehen werden kann. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve lässt sich ablesen, dass sich die Rate an noch lebenden Patienten insbesondere ab Monat 15 stärker als zuvor zugunsten von Inotuzumab Ozogamicin zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Zu diesem Zeitpunkt ist allerdings bereits ein großer Anteil an Patienten verstorben („Patients at risk“ nach 15 Monaten: 44 [26,8 %] vs. 30 [18,5 %]).

Die Untersuchung der Subgruppen lieferte für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistischen Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen. Die berichteten Sensitivitätsanalysen sind generell konsistent mit dem Ergebnis der primären Analyse.

Unsicherheit besteht bezüglich des Vergleichs von Inotuzumab Ozogamicin mit den einzelnen Chemotherapien, die im Kontrollarm verabreicht werden konnten. Diesbezüglich wurden, wie bereits erläutert, keine separaten Analysen durchgeführt.

Anhand der Anzahl an Patienten, die wegen Tod aus der Studie ausgeschieden sind, ist nicht auszuschließen, dass sich für die verschiedenen Chemotherapien unterschiedlich lange Überlebenszeiten ergeben haben. Die Anzahl an genannten Todesfällen stimmt mit denen überein, die zur Berechnung des Gesamtüberlebens herangezogen wurden, und liefert für die jeweiligen Therapien abweichende Sterberaten (Interventionsarm: Inotuzumab Ozogamicin 131 Todesfälle [79,9 %]; Kontrollarm: Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes 136 [84,0 %], davon FLAG 92 [90,2 %], Cytarabin und Mitoxantron 27 [71,1 %], HIDAC 17 [77,3 %]). Ob die abweichenden Sterberaten auf Patientencharakteristika, die erhaltene Therapie oder auf den Zufall zurückzuführen sind, ist unklar. Es wurden weder Patientencharakteristika noch Überlebenszeiten getrennt nach erhaltener Chemotherapie im Kontrollarm identifiziert.

Morbidität

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als patienten- und bewertungsrelevant eingeschätzten Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität sind die EQ-5D-VAS sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind allerdings aufgrund der geringen und sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterscheidenden Rücklaufquoten sowie der nicht auszuschließenden informativen Zensurierung, da die Instrumente in der Nachbeobachtung der Patienten nicht eingesetzt wurden, stark verzerrt und nicht sinnvoll interpretierbar. Daher können sie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes.

Ein Teil der Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität wurde als nicht bewertungsrelevant eingestuft und nur ergänzend dargestellt (Komplette Remissionsrate MRD, Rate an SZT) und die

Ergebnisse der als bewertungsrelevant eingestuften Endpunkte wurden aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten als nicht verwertbar eingestuft (EQ-5D-VAS, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30).

3.4 Lebensqualität

Die Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als patienten- und bewertungsrelevant eingeschätzt. Entsprechend der Ausführungen zu den Symptomskalen des Instruments unter Morbidität können die Ergebnisse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Ergebnisse des als bewertungsrelevant eingestuften Endpunkts wurden aufgrund der unzureichenden Rücklaufquoten als nicht verwertbar eingestuft (des EORTC QLQ-C30).

3.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer mit Inotuzumab Ozogamicin im Interventionsarm (8,9 Wochen) unterschied sich deutlich von der medianen Behandlungsdauer mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes im Kontrollarm (0,9 Wochen). Der Berichtszeitraum von UE betrug bis 42 Tage nach Verabreichen der letzten Dosis der Studienmedikation, sodass sich die Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen ebenfalls unterschieden hat. Lediglich potentielle VOD- / SOS-Fälle mussten bis zu 2 Jahre nach Randomisierung berichtet werden. Des Weiteren wurden im Interventionsarm im Median mehr Zyklen begonnen als im Kontrollarm (3,0 vs. 1,0). Wegen dieser Unterschiede liefert eine Effektschätzung ausschließlich auf Basis der Anzahl an Ereignissen verzerrte Ergebnisse. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung von den berichteten Effektschätzern ausschließlich das Hazard Ratio, das die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses berücksichtigt, herangezogen.

Insgesamt erlitten nahezu alle Patienten in beiden Studienarmen mindestens ein UE. Im Interventionsarm erlitten 26 Patienten (15,9 %) UE des CTCAE-Grades 5 (Tod), im Kontrollarm trifft dies auf 16 Patienten (11,2 %) zu. Ereigniszeiten wurden für diese UE nicht identifiziert. Die Zeit bis zum Eintreten eines SUE (HR: 0,92; 95%-KI: [0,67;1,26]; $p=0,59$) oder eines UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (HR: 1,01; 95%-KI: [0,48;2,15]; $p=0,98$), unterscheiden sich nicht statistisch signifikant zwischen Interventionsarm und Kontrollarm der Studie. Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 traten im Interventionsarm nach statistisch signifikant längerer Zeit auf als im Kontrollarm (HR: 0,74; 95%-KI: [0,59;0,94]; $p=0,01$).

Bezogen auf die Systemorganklassen zeigten sich sowohl für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,75; 95%-KI: [0,58;0,96]; $p=0,02$) als auch für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR: 0,39; 95%-KI: [0,27;0,56]; $p<0,01$) im Interventionsarm statistisch signifikant längere Zeiten bis zum Eintreten eines UE des CTCAE-Grades ≥ 3 . Im Gegensatz dazu traten solche UE aus dem Bereich der Leber- und Gallenerkrankungen im Interventionsarm nach statistisch signifikant kürzerer Zeit auf als im Kontrollarm (HR: 1,97; 95%-KI: [1,00;3,90]; $p<0,05$). Für SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden keine Ereigniszeiten identifiziert. Unerwünschte Ereignisse aus den genannten Systemorganklassen haben zumeist zu einem Abbruch der Studienmedikation geführt – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6,1 vs.

4,2 %), Leber- und Gallenerkrankungen (4,3 vs. 0 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (3,0 vs. 2,1 %). Schwerwiegende UE traten im Interventionsarm im Bereich Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems prozentual (12,8 vs. 20,3 %) seltener und in den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen (10,4 vs. 4,2 %) sowie Leber- und Gallenerkrankungen (14,6 vs. 4,2 %) häufiger auf als im Kontrollarm. Da für diese Ergebnisse keine Effektschätzer identifiziert wurden, lassen die prozentualen Angaben keine validen Schlussfolgerungen zu.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Ereignisse febrile Neutropenie < Grad 5 (HR: 0,40; 95%-KI: [0,28;0,58]; $p < 0,01$) sowie Hospitalisierungen (HR: 0,69; 95%-KI: [0,54;0,88]; $p < 0,01$) traten im Interventionsarm nach statistisch signifikant längerer Zeit auf als im Kontrollarm.

Potentielle VOD- / SOS-Fälle traten im Interventionsarm nach statistisch signifikant kürzerer Zeit auf als im Kontrollarm (HR: 6,90; 95%-KI: [2,04;23,38]; $p < 0,01$). Für einzelne Patienten ergaben sich durch die Einschätzung des unabhängigen Beurteilungskomitees für hepatische Ereignisse Einschätzungen, die von denen des Prüfarztes abweichen. Die Anzahl an Patienten mit potentieller VOD / SOS unterscheidet sich allerdings nicht relevant zwischen beiden Einschätzungen. Bei 5 der Patienten mit potentieller VOD / SOS im Interventionsarm verlief das Auftreten dieses UE tödlich. Insgesamt werden Hepatotoxizitäten, darunter auch das Auftreten von potentiellen VOD- / SOS-Fällen, auch von der EMA als wichtigste UE unter Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin angesehen [2].

Wie bereits erläutert wird im EPAR darauf hingewiesen, dass für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten vorliegen. Für Patienten mit schwerer VOD / SOS und Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Zirrhose, noduläre regenerative Hyperplasie, aktive Hepatitis) wird daher vermutet, dass die Risiken des Auftretens einer VOD / SOS als inakzeptabel hoch eingestuft werden und Inotuzumab Ozogamicin daher für solche Patienten kontraindiziert ist [2,18].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , von febrilen Neutropenien CTCAE-Grad < 5 sowie von Hospitalisierungen. Demgegenüber zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von potentiellen VOD- / SOS-Fällen. Das Risiko für Hepatotoxizitäten, darunter auch das Auftreten von potentiellen VOD- / SOS-Fällen, ist unter Inotuzumab Ozogamicin erhöht. Das höchste Risiko solcher Ereignisse besteht für Patienten, die anschließend eine SZT erhalten.

Insgesamt wird das Sicherheitsprofil von Inotuzumab Ozogamicin durch die EMA als akzeptabel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL eingeschätzt. Bei vielen der aufgetretenen UE handelt es sich um bei der vorliegenden Erkrankung erwartete UE und diese konnten oftmals durch Dosisunterbrechungen oder einen Abbruch der Studienmedikation bewältigt werden [2].

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Besponsa® (Wirkstoff: Inotuzomab Ozagamicin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2017): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/004119/WC500231261.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004119/WC500231261.pdf).

5 Zusammenfassung der Bewertung

Inotuzumab Ozogamicin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit r/r CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) r/r B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolglose Behandlung mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen [18]. Die Nutzenbewertung von Inotuzumab Ozogamicin basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie B1931022. Es handelt sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit zwei Behandlungsarmen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Inotuzumab Ozogamicin im Vergleich zu einer vom Prüfarzt gewählten Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit einer r/r CD22-positiven B-Zell-ALL untersucht wird.

Die Ergebnisse der Studie B1931022 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Inotuzumab Ozogamicin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie B1931022

Endpunkt	Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben Median, Monate [95%-KI] ¹⁾ HR [97,5%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	7,7 [6,0;9,2] vs. 6,2 [4,7;8,3] 0,75 [0,57;0,99] 0,0105	↑
Sicherheit		
UE des CTCAE-Grades ≥ 3 n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	149 (90,9) vs. 138 (96,5) 0,74 [0,59;0,94] 0,01	↑
UE des CTCAE-Grades 5 (Tod) n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	26 (15,9) vs. 16 (11,2) n.b. n.b.	-
SUE n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	85 (51,8) vs. 72 (50,3) 0,92 [0,67;1,26] 0,59	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	31 (18,9) vs. 11 (7,7) 1,01 [0,48;2,15] 0,98	↔

Endpunkt	Inotuzumab Ozogamicin vs. Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes	Effekt
<u>UE von besonderem Interesse</u>		
<i>Potentielle VOD- / SOS-Fälle</i> n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	23 (14,0) vs. 3 (2,1) 6,90 [2,04;23,38] <0,01	↓
<i>Potentielle Hy's-Law-Fälle</i> n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	3 (1,8) vs. 4 (2,8) 0,55 [0,12;2,50] 0,43	↔
<i>Febrile Neutropenie CTCAE-Grad < 5</i> n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	44 (26,8) vs. 77 (53,8) 0,40 [0,28;0,58] <0,01	↑
<i>Neutropenische Sepsis CTCAE-Grad < 5</i> n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	5 (3,0) vs. 6 (4,2) 0,70 [0,21;3,00] 0,56	↔
<i>Hospitalisierungen</i> n (%) HR [95%-KI] ^{2),4)} p-Wert ^{4),5)}	136 (82,9) vs. 135 (94,4) 0,69 [0,54;0,88] <0,01	↑

¹⁾ Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

²⁾ Stratifizierte Cox-Proportional-Hazards-Regression; Stratifizierungsfaktoren: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

³⁾ Einseitiger stratifizierter Logrank-Test; Stratifizierungsfaktoren: Dauer der ersten Remission (< 12 vs. ≥ 12 Monate), Salvage-Behandlung (Salvage 1 vs. Salvage 2), Alter des Patienten bei Randomisierung (< 55 vs. ≥ 55 Jahre).

⁴⁾ Werte stammen aus für das Herstellerdossier durchgeführten Zusatzanalysen.

⁵⁾ Zweiseitiger stratifizierter Logrank-p-Wert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; SOS: Sinusoidales Obstruktionsyndrom; VOD: Venöse okklusive Leberkrankheit.

Referenzen

1. **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;85:365-376.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Besponsa (International non-proprietary name: inotuzumab ozogamicin): EPAR - Public assessment report EMEA/H/C/004119/0000 [online]. 21.04.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 19.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004119/WC500231263.pdf.
3. **Gökbuget N, Hauswirth AW, Kneba M, Ottmann OG, Schanz U.** Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2017. [Zugriff: 14.08.2017]. (Onkopedia Leitlinien). URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@_@view/html/index.html.
4. **Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, 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):1868-1876.
5. **Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C.** Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v69-v82.
6. **Imbach P.** Akute lymphatische Leukaemie. In: Imbach P, Kuehne T, Arcedi RJ (Eds). *Kompendium Kinderonkologie*. Heidelberg: Springer 2014. S. 11-31.
7. **Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H.** New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(15):2517-2528.
8. **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;375(8):740-753.
9. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330-337.
10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 1.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 02.08.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
11. **Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Kaizer L, Latreille J.** Psychometric properties and responsiveness of the EORTC quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian and lung cancer. *Qual Life Res* 1994;3:353-364.
12. **Pfizer.** B1931022: Clinical Study Report (CSR) 3; final figures. 24.04.2017.

13. **Pfizer.** B1931022: Clinical Study Report (CSR) 3; final tables. 24.04.2017.
14. **Pfizer.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Inotuzumab Ozogamicin (BESPO NSA) [unveröffentlicht]. 2017.
15. **Pfizer.** 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): Clinical Protocol; PF-05208773; B1931022; Final Protocol; Amendment 3. 28.03.2014.
16. **Pfizer.** 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): Full Clinical Study Report (Supplemental CSR); Inotuzumab ozogamicin (PF-05208773); Protocol B1931022. 07.10.2016.
17. **Pfizer.** 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: Statistical Analysis Plan. 15.12.2014.
18. **Pfizer Pharma.** BESPO NSA 1mg: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2017. Berlin. [Zugriff: 19.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. **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.
20. **Thomas DA.** Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:435-443.