

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Blinatumomab

Datum des Amendments: 8. November 2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	5
2. Fragestellung.....	5
3. Liste der verwendeten Quellen	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU	6
4. Ergebnisse.....	7
4.1 Lebensqualität.....	7
4.2 Sicherheit.....	10
4.2.1 Adjustierung für unterschiedliche Expositionszeiten auf Patientenebene	10
4.2.2 Berechnung der Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse	11
Referenzen.....	13

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten.....	6
Tabelle 2: Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 für den Blinatumomab-Arm der Studie des pU	8
Tabelle 3: Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 für den SOC-Arm des pU.....	9
Tabelle 4: Expositionsadjustierung der unerwünschten Ereignisse auf Patientenebene.....	10
Tabelle 5: Überblick über die UE in der TOWER Studie	11

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
KI	Konfidenzintervall
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
vs	Versus

1. Hintergrund

Blinatumomab 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Blinatumomab in der oben genannten Indikation hat bereits eine Nutzenbewertung als Orphan Drug durchlaufen. Die Nutzenbewertung sowie die Beschlussfassung vom 2. Juni 2016 sind auf der Seite des G-BA veröffentlicht [6]. Die Nutzenbewertung basierte auf der einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-II-Studie MT103-211 zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL. Die Ergebnisse der Studie MT103-211 wurden einer historischen Kontrolle gegenübergestellt (Studie 20120310). Dieser Vergleich wurde als nicht valide eingeschätzt. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wurde der Zusatznutzen von Blinatumomab als nicht quantifizierbar bewertet.

Blinatumomab erhielt 2015 von der EMA eine conditional approval unter der Voraussetzung, dass weitere Daten zum Umfang der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer konfirmatorischen, vergleichenden Phase-III-Studie vorgelegt würden [5]. Da die Ergebnisse dieser weiteren Studie auch für die Nutzenbewertung des Arzneimittels gemäß § 35 a SGB V relevant sein können, wurde der G-BA-Beschluss bis zum 15. Juni 2017 befristet [7]. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15. Juni 2017 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Die erneute Nutzenbewertung bezieht sich auf die Auswertung dieser Studienergebnisse der Studie 00103311 (TOWER). Es handelt sich dabei um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Blinatumomab vs. Standard of Care (SOC)-Chemotherapie.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 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. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Oktober 2017 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen nachgereichten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zur Sicherheit und Lebensqualität.

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. Oktober 2017 durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten sowie Daten, die bereits mit dem Dossier vom 15. Juni 2017 eingereicht wurden zur Sicherheit und

Lebensqualität aus der bewertungsrelevanten Studie TOWER zum Wirkstoff Blinatumomab dargestellt und bewertet.

3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 06.Oktober 2017 [2,3]

Bisher und weiterhin verwendete Quellen sind:

- Herstellerdossier zu Blinatumomab [1]
- Studienbericht der Studie TOWER [4]

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie: Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 06.10.2017	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15.09.2017
Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 	Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 	Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 ¹⁾	
Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse 	Adjustierung für unterschiedliche Expositionszeiten + Effektschätzer der unerwünschten Ereignisse auf Patientenebene	Rohe, unadjustierte Effektschätzer (Relatives Risiko + 95% KIs)

¹⁾ Ergebnisse sind im Abschnitt zur Lebensqualität dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Lebensqualität

Die Ergebnisse der Auswertung des EORTC QLQ-C30 werden abgebildet, sofern $\geq 70\%$ der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte dargestellt sind. Die Herleitung der Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 wurde im Dossier nicht erläutert, weshalb diese in der Nutzenbewertung bezogen auf die ITT-Population berechnet wurden. Für beide Behandlungsarme lagen diese bei $< 70\%$. Der pU hat im anschließenden schriftlichen Stellungnahmeverfahren Daten zur Herleitung der Rücklaufquoten pro Visite für beide Behandlungsarme nachgereicht. Diese sind für Blinatumomab in Tabelle 2 sowie für den Kontrollarm in Tabelle 3 dargestellt.

Im Blinatumomab-Arm wurden 226 von 271 Fragebögen (gemäß ITT-Population) vollständig beantwortet, während im SOC-Arm die Zahl deutlich niedriger war mit 90 von 134 Fragebögen. Als relevante Begründung für eine Abweichung der Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population kann der Tod des Patienten angesehen werden. Im Kontrollarm wird die geforderte Rücklaufquote (ITT-Population abzüglich Tod) von $> 70,0\%$ zu keinem Zeitpunkt erreicht. So beträgt die höchste Rücklaufquote im SOC-Arm nach eigenen Berechnungen $67,7\%$ zur Baseline.

Ein weiterer Grund, die Rücknahme der Einwilligungserklärung durch den Patienten, konnte in den neu eingereichten Unterlagen nicht eindeutig identifiziert werden. Gemäß Studienbericht haben 15 Patienten ($11,2\%$) im SOC- und 14 Patienten ($5,2\%$) im Blinatumomab-Arm die Einverständniserklärung zurückgezogen. Es bleibt unklar, ob alle Patienten vor Studienbeginn aus der Studie ausgeschieden sind. Eine genaue Darstellung, an welchen Visiten die Patienten die Einverständniserklärungen zurückgezogen haben, fehlt. Der pU führt beispielsweise in den nachgereichten Unterlagen aus, dass Patienten des SOC-Arms, die die Studie verließen bevor sie eine Studienmedikation erhielten, unter dem Punkt „Anfrage des Patienten“ (22 Patienten) subsummiert werden. Es bleibt unklar, ob auch zum Beispiel der Grund, die Bitte des Patienten den Fragebogen nicht auszufüllen, aber weiterhin an der Studie teilnehmen zu wollen, nicht auch unter dem Punkt zu verstehen ist.

Die weiteren vom pU aufgeführten Punkte, wie UEs, protokoll-spezifische Kriterien, als auch Anfrage des Patienten, schließen eine Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten nicht aus.

Tabelle 2: Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 für den Blinatumomab-Arm der Studie des pU

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 1	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 2	Zyklus 2
		Tag 8	Tag 15	Tag 29	Tag 1	Tag 15	Tag 29
Studientag ^a	1	8	15	29	43	57	71
Full Analysis Set (ITT)	271						
Gründe für Abbruch der Studienmedikation:							
Tod	2	6	10	14	17	19	20
Anfrage des Patienten	1	1	2	4	4	6	6
Unerwünschtes Ereignis	0	4	8	21	24	27	27
Protokoll-spezifizierte Kriterien zur Herleitung der Rücklaufquoten:							
Vorzeitiges Ende der Induktion aufgrund von Progression ohne vorherige CR / CRh/ CRi	1	2	7	36	54	56	59
Ausbleiben einer CR/CRh/CRi innerhalb 2 Zyklen	0	0	0	0	0	0	3
Rezidiv nach vorheriger CR/CRh*/CRi bei der Behandlung	0	0	0	0	0	0	2
Absicht eine alloHSZT zu erhalten	0	0	0	3	5	5	23
Absicht eine weitere Therapie, außer alloHSZT, zu erhalten	0	0	0	9	11	12	13
Ende der Erhaltungsphase erreicht	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl Patienten mit vollständig beantworteten Fragebogen	226	209	208	152	136	113	107
<i>Rücklaufquote auf ITT Population bezogen (in %)</i>	<i>83,4</i>	<i>77,1</i>	<i>76,8</i>	<i>56,1</i>	<i>50,2</i>	<i>41,7</i>	<i>39,5</i>
Anzahl erwarteter Patienten für Fragebogen nach eigenen Berechnungen ^b	269	265	261	257	254	252	251
<i>Rücklaufquote nach eigenen Berechnungen (in %)^b</i>	<i>84,0</i>	<i>78,9</i>	<i>79,7</i>	<i>59,1</i>	<i>53,5</i>	<i>44,8</i>	<i>42,6</i>
Anzahl erwarteter Patienten für Fragebogen gemäß pU ^c	267	258	244	184	156	146	118
<i>Rücklaufquote gemäß pU (in %)^c</i>	<i>84,6</i>	<i>81,0</i>	<i>85,2</i>	<i>82,6</i>	<i>87,2</i>	<i>77,4</i>	<i>90,7</i>

a Die Studientage wurden basierend auf den geplanten Therapiezyklen mit vierwöchiger Therapie und zweiwöchiger Therapiepause kalkuliert.

b Eigene Berechnungen: Die Anzahl erwarteter Patienten für den Fragebogen ist definiert als Patienten des Full Analysis Sets, subtrahiert um die Anzahl der Todesfälle

c Berechnungen des pU: Die Anzahl erwarteter Patienten für den Fragebogen ist definiert als Patienten des Full Analysis Sets, subtrahiert um die aufgelisteten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation und somit Übergang in die Long term Follow-up Phase

Die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation (Tod, Anfrage des Patienten, Unerwünschtes Ereignis und Protokoll-spezifizierte Kriterien) wurden, gemäß des pUs, kumuliert über die Erhebungszeitpunkte dargestellt.

Patienten, die die Studie verließen, bevor sie eine Studienmedikation erhielten, sind laut pU unter dem Punkt „Anfrage des Patienten“ subsummiert bzw. sind unter der Baseline-Visite zusammengefasst.

Der Safety Follow-up Besuch, 30 Tage nach Abbruch der Studientherapie, wurde nicht berücksichtigt.

Tabelle 3: Herleitung der Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 für den SOC-Arm des pU

Erhebungszeitpunkt	Baseline	Zyklus 1	Zyklus 1	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 2	Zyklus 2
		Tag 8	Tag 15	Tag 29	Tag 1	Tag 15	Tag 29
Studientag ^a	1	8	15	29	43	57	71
Full Analysis Set (ITT)	134						
Gründe für Abbruch der Studienmedikation:							
Tod	1	4	6	13	14	15	17
Anfrage des Patienten	22	22	23	26	26	26	26
Unerwünschtes Ereignis	2	4	4	6	7	7	7
Protokoll-spezifizierte Kriterien zur Herleitung der Rücklaufquoten:							
Vorzeitiges Ende der Induktion aufgrund von Progression ohne vorherige CR / CRh / CRi	0	2	4	12	22	22	24
Ausbleiben einer CR/CRh*/CRi innerhalb 2 Zyklen	0	0	0	0	1	1	1
Rezidiv nach vorheriger CR/CRh*/CRi bei der Behandlung	0	0	0	0	0	0	1
Absicht eine alloHSZT zu erhalten	0	6	6	10	13	15	20
Absicht eine weitere Therapie, außer alloHSZT, zu erhalten	0	3	5	8	12	17	20
Ende der Erhaltungsphase erreicht	0	0	0	0	0	0	0
Anzahl Patienten mit vollständig beantworteten Fragebogen	90	73	69	53	25	20	15
<i>Rücklaufquote auf ITT Population bezogen (in %)</i>	<i>67,2</i>	<i>54,5</i>	<i>51,5</i>	<i>39,6</i>	<i>18,7</i>	<i>14,9</i>	<i>11,2</i>
Anzahl erwarteter Patienten für Fragebogen nach eigenen Berechnungen ^c	133	130	128	121	120	119	117
<i>Rücklaufquote nach eigenen Berechnungen (in %)^c</i>	<i>67,7</i>	<i>56,2</i>	<i>53,9</i>	<i>43,8</i>	<i>20,8</i>	<i>16,8</i>	<i>12,8</i>
Anzahl erwarteter Patienten für Fragebogen gemäß pU ^d	109	93	86	59	39	31	18
<i>Rücklaufquote gemäß pU (in %)^d</i>	<i>82,6</i>	<i>78,5</i>	<i>80,2</i>	<i>89,8</i>	<i>64,1</i>	<i>64,5</i>	<i>83,3</i>

a Die Studientage wurden basierend auf den geplanten Therapiezyklen mit vierwöchiger Therapie kalkuliert.

b Die Anzahl erwarteter Patienten für den Fragebogen ist definiert als Patienten des Full Analysis Sets, subtrahiert um die aufgelisteten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation und somit Übergang in die Long term Follow-up Phase.

c Eigene Berechnungen: Die Anzahl erwarteter Patienten für den Fragebogen ist definiert als Patienten des Full Analysis Sets, subtrahiert um die Anzahl der Todesfälle

d Berechnungen des pU: Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Quotienten der Patienten, die den Fragebogen beantwortet haben und den erwarteten Patienten.

Die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation (Tod, Anfrage des Patienten, Unerwünschtes Ereignis und Protokoll-spezifizierte Kriterien) wurden, gemäß des pUs, kumuliert über die Erhebungszeitpunkte dargestellt.

Patienten, die die Studie verließen, bevor sie eine Studienmedikation erhielten, sind laut pU unter dem Punkt „Anfrage des Patienten“ subsummiert bzw. sind unter der Baseline-Visite zusammengefasst.

Der Safety Follow-up Besuch, 30 Tage nach Abbruch der Studientherapie, wurde nicht berücksichtigt.

4.2 Sicherheit

Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, hatten eine längere Expositionsdauer bezogen auf die Behandlung als Patienten im Kontrollarm (89,0 Patientenjahre vs. 14,8 Patientenjahre). Es wurden im Studienbericht post-hoc berechnete, expositionsadjustierte Inzidenzraten pro 100 Patientenjahre bezogen auf die Anzahl der berichteten Ereignisse angegeben. Diese Ergebnisse wurden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da sich die Berechnungen nicht auf die Anzahl der Patienten, sondern auf die Anzahl der Ereignisse bezog. Ein weiterer Grund war das Fehlen einer Erläuterung über die zugrundeliegenden Annahmen solch einer Analyse (z.B. vergleichbares Risiko über gesamte Beobachtungszeit) und darüber, ob diese Annahmen erfüllt wurden. Ebenfalls wurden Effektschätzer, die die Expositionzeiten nicht berücksichtigen (z.B. das relative Risiko) nicht dargestellt, da diese auf Grund der unterschiedlichen Expositionzeiten zwischen den beiden Studienarmen als hoch verzerrt angesehen wurden. In der Nutzenbewertung wurden nur die rohen Raten beider Behandlungsgruppen deskriptiv dargestellt.

4.2.1 Adjustierung für unterschiedliche Expositionzeiten auf Patientenebene

In der schriftlichen Stellungnahme hat der pU expositionsadjustierte Daten von unerwünschten Ereignisse auf Patientenebene für Patienten mit mindestens einem Ereignis nachgereicht (Tabelle 4). Es handelt sich dabei um Ergebnisse für alle UE, UE CTCAE Grad ≥ 3 , SUE und zum Therapieabbruch führende UE. Es zeigen sich für die genannten Sicherheitsdaten diesbezüglich signifikante Vorteile zugunsten von Blinatumomab.

Es wurden keine expositionsadjustierten Daten auf Patientenebene bezogen auf Preferred Terms vorgelegt, dies gilt u.a. für UEs von besonderem Interesse (wie beispielsweise für das Zytokinfreisetzungssyndrom oder Infusionsreaktionen), SUEs oder UE CTCAE Grad ≥ 3 .

Es bleibt unklar, inwieweit die zur Berechnung der Inzidenzdichte geforderten Annahmen (seltene Ereigniszahl und gleichmäßige Verteilung über den Beobachtungszeitraum) erfüllt sind. Hierfür sowie zu ggf. geeigneteren Methoden (z.B. Ereigniszeitanalysen) wurden keine Daten vorgelegt.

Tabelle 4: Expositionadjustierung der unerwünschten Ereignisse auf Patientenebene

Safety Analyse Set	Interventionsgruppe Blinatumomab (n = 267)			Kontrollgruppe SOC Chemotherapien (n = 109)			Blinatumomab vs. SOC Chemotherapie	
	Summe Expositionszeit (Tage) ¹⁾	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Exp.-adj. Risikoschätzer (95% KI)	Summe Expositionszeit (Tage) ¹⁾	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Exp.-adj. Risikoschätzer (95% KI)	Risk Ratio (Blin/SOC) (95% KI)	p-Wert ²⁾
≥ 1 UE	1178	263 (98,5)	0,2233 (0,1978, 0,2519)	339	108 (99,1)	0,3186 (0,2638, 0,3847)	0,7008 (0,5602, 0,8767)	0,0019
≥ 1 UE CTCAE Grad ≥ 3	6532	231 (86,5)	0,0354 (0,0311, 0,0402)	919	100 (91,7)	0,1088 (0,0894, 0,1324)	0,3250 (0,2570, 0,4109)	<0,0001
≥ 1 SUE	16022	165 (61,8)	0,0103 (0,0088, 0,0120)	2128	49 (45,0)	0,0230 (0,0174, 0,0305)	0,4472 (0,3251, 0,6152)	<0,0001
≥ 1 zu	25083	33 (12,4)	0,0013	2172	9 (8,3)	0,0041	0,3175	0,0023

Amendment zur Dossierbewertung für Orphan Drugs

Blinatumomab

Safety Analyse Set	Interventionsgruppe Blinatumomab (n = 267)			Kontrollgruppe SOC Chemotherapien (n = 109)			Blinatumomab vs. SOC Chemotherapie	
	Summe Expositionszeit (Tage) ¹⁾	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Exp.-adj. Risikoschätzer (95% KI)	Summe Expositionszeit (Tage) ¹⁾	Anzahl Patienten mit Ereignis (%)	Exp.-adj. Risikoschätzer (95% KI)	Risk Ratio (Blin/SOC) (95% KI)	p-Wert ²⁾
Therapieabbruch führendes UE			(0,0009, 0,0019)			(0,0022, 0,0080)	(0,1519, 0,6635)	

¹⁾ Summe der Zeiten bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms. Wenn ein Patient kein Ereignis aufweist, geht die gesamte Expositionszeit bis zur Beendigung der Studie bzw. bis zum Abbruch der Therapie in die Summe ein.

²⁾ p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson log-linear-Modells.

Unerwünschte Ereignisse wurden für diese Auswertung definiert als jedes UE zwischen erster Dosierung und 30 Tagen nach letztmaliger Dosierung der Studienmedikation oder dem geplanten Safety Follow-up Besuch, je nachdem was zuletzt eintrat.

4.2.2 Berechnung der Effektschätzer für unerwünschte Ereignisse

Es wurden die relativen Risiken und 95% Konfidenzintervalle für die vom pU im Dossier dargestellten unerwünschten Ereignissen extrahiert bzw. diese für UEs von besonderem Interesse berechnet.

Da die Behandlungsdauer und die damit verbundene Expositionsdauer bezogen auf Patientenjahre im Blinatumomab-Arm (89,0 Jahre) deutlich länger war als im Kontrollarm (14,8 Jahre), ist ein direkter Vergleich der UE zwischen den Behandlungsarmen anhand von rohen bezüglich der Expositionsdauer unadjustierten Raten bzw. Effektschätzern verzerrt.

Tabelle 5: Überblick über die UE in der TOWER Studie

	Interventionsgruppe Blinatumomab		Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie		RR [95% - KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse (UE) ¹					
UE	267	263 (98,5)	109	108 (99,1)	0,99 [0,97; 1,02]; p=1,000 ⁴
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	267	231 (86,5)	109	100 (91,7)	0,94 [0,88; 1,02]; p=0,157
Schwerwiegende UE (SUE)	267	165 (61,8)	109	49 (45,0)	1,37 [1,09; 1,73]; p=0,003
Therapieabbruch aufgrund von UE	267	33 (12,4)	109	9 (8,3)	1,50 [0,74; 3,02]; p=0,252
UE von besonderem Interesse ²					
Neurologische Ereignisse	267	163 (61,0)	109	54 (49,5)	1,23 [1,00; 1,52]; p = 0,054
Zytokinreleasesyndrom	267	43 (16,1)	109	0	n.b. ³
Infusionsreaktion	267	91 (34,1)	109	9 (8,3)	4,13 [2,16; 7,89]; p < 0,0001

	Interventionsgruppe Blinatumomab		Kontrollgruppe SOC-Chemotherapie		RR [95% - KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Infektionen	267	171 (64,0)	109	79 (72,5)	0,88 [0,76; 1,02]; p=0,098
Erhöhte Leberwerte	267	58 (21,7)	109	27 (24,8)	0,88 [0,59; 1,31]; p=0,519
Neutropenie	267	111 (41,6)	109	70 (64,2)	0,65 [0,53; 0,79]; p < 0,0001
Medikationsfehler	267	12 (4,5)	109	0	n.b. ³
Zytopenie	267	160 (59,9)	109	79 (72,5)	0,83 [0,71; 0,96]; p=0,014

¹⁾ Die p-Werte wurden für das Dossier anhand eines Chi-Quadrat-Tests berechnet.

²⁾ Eigene Berechnungen anhand des z-Tests

³⁾ Aufgrund der geringen Fallzahl im SOC-Chemotherapie-Arm wurde kein Effektschätzer berechnet.

⁴⁾ Für das Dossier wurde der exakte Test nach Fischer angewandt

Referenzen

1. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumomab (Blincyto) Modul 4 A: Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.06.2017.
2. **Amgen.** Im Stellungnahmeverfahren eingereichtes Dokument zur TOWER-Studie: Table 2.1., 2.2., 4.1., 4.2., 4.2.1., 4.2.2., 8.1., 29.1., 11.1. [unveröffentlicht]. 2017.
3. **Amgen.** Im Stellungnahmeverfahren eingereichtes Dokument zur TOWER-Studie: Table 13.1.-13.5. [unveröffentlicht]. 2017.
4. **Amgen.** A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (00103311): Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Blincyto (Blinatumomab): European public assessment report, Procedure No. EMEA/H/C/003731/0000 [online]. 24.09.2015. London (GBR): EMA. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003731/WC500198227.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/203/>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab, vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 2.8.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf.