

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 4A**

*Zur Anwendung für die Kombinationstherapie mit  
Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten  
ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter  
CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie, ausgenommen  
akuter Promyelozytenleukämie.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>3</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>6</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>7</b>  |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>11</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 11        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 25        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 25        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 28        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 30        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 30        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 30        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....                                                                               | 31        |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 32        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 33        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 34        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 34        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 35        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 48        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 49        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 50        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 53        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 55        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 55        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 55        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 55        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 57        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....                                                             | 60        |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 61        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 63        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 63        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 77        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 79        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....                                                                                       | 80        |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....                                                                                    | 82        |
| 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....                                                                                    | 87        |
| 4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen – RCT.....                                                                                | 105       |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....                                                                              | 113       |

|                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.1.3.3                                                                                                                                          | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                                    | 120        |
| 4.3.2                                                                                                                                              | Weitere Unterlagen.....                                                                                                                          | 123        |
| 4.3.2.1                                                                                                                                            | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                                                       | 123        |
| 4.3.2.1.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                                                    | 123        |
| 4.3.2.1.2                                                                                                                                          | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....                                                                                        | 124        |
| 4.3.2.1.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                                                      | 124        |
| 4.3.2.1.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                              | 124        |
| 4.3.2.1.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                                                          | 127        |
| 4.3.2.2                                                                                                                                            | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....                                                                                                   | 127        |
| 4.3.2.2.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                           | 127        |
| 4.3.2.2.2                                                                                                                                          | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....                                                                             | 128        |
| 4.3.2.2.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                                                 | 128        |
| 4.3.2.2.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....                                                                                   | 128        |
| 4.3.2.2.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                             | 130        |
| 4.3.2.3                                                                                                                                            | Weitere Untersuchungen.....                                                                                                                      | 130        |
| 4.3.2.3.1                                                                                                                                          | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                                                              | 130        |
| 4.3.2.3.2                                                                                                                                          | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                                                | 130        |
| 4.3.2.3.3                                                                                                                                          | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                                                     | 131        |
| 4.3.2.3.3.1                                                                                                                                        | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                    | 131        |
| 4.3.2.3.3.2                                                                                                                                        | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                | 131        |
| 4.3.2.4                                                                                                                                            | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....                                                                                      | 132        |
| 4.4                                                                                                                                                | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                       | 133        |
| 4.4.1                                                                                                                                              | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                 | 133        |
| 4.4.2                                                                                                                                              | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....                                                          | 134        |
| 4.4.3                                                                                                                                              | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 144        |
| 4.5                                                                                                                                                | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 144        |
| 4.5.1                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 144        |
| 4.5.2                                                                                                                                              | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 144        |
| 4.5.3                                                                                                                                              | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 145        |
| 4.5.4                                                                                                                                              | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                          | 145        |
| 4.6                                                                                                                                                | Liste der eingeschlossenen Studien.....                                                                                                          | 146        |
| 4.7                                                                                                                                                | Referenzliste.....                                                                                                                               | 147        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                      |                                                                                                                                                  | <b>152</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>                                                                                |                                                                                                                                                  | <b>157</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |                                                                                                                                                  | <b>159</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>                                        |                                                                                                                                                  | <b>161</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                              |                                                                                                                                                  | <b>176</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                 |                                                                                                                                                  | <b>193</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                              | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....                                                                                         | 14           |
| Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....                                                                                           | 19           |
| Tabelle 4-3: Ein-/Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....                                                                                         | 28           |
| Tabelle 4-4: Patientencharakteristika .....                                                                                                                  | 36           |
| Tabelle 4-5: Übersicht der im vorliegenden Modul 4A dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....                                                         | 38           |
| Tabelle 4-6: Remissionskriterien .....                                                                                                                       | 40           |
| Tabelle 4-7: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes .....                                                                           | 52           |
| Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                             | 56           |
| Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 56           |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 61           |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                     | 62           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                 | 64           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                            | 65           |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation (mITT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                 | 66           |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Patienten mit CR/CRp ( <i>Independent Review</i> ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                       | 69           |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                           | 77           |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                     | 79           |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung des Gesamtüberlebens .....                                                                                                 | 82           |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                        | 82           |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                | 84           |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens .....                                                                                        | 87           |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                              | 88           |
| Tabelle 4-23: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                       | 90           |

|                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-24: Operationalisierung des rezidivfreien Überlebens.....                                                                                                                                                                         | 94  |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rezidivfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                              | 95  |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                       | 97  |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung der hämatologischen Ansprechrate .....                                                                                                                                                                    | 101 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                          | 102 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für hämatologische Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                  | 103 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung der Nebenwirkungen .....                                                                                                                                                                                  | 105 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE mit einem CTCAE-Grad $\geq 3$ , UE, die zum Therapieabbruch führen und UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 107 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE mit einem CTCAE-Grad $\geq 3$ und UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                       | 109 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                       | 110 |
| Tabelle 4-34: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der ALFA-0701-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                        | 114 |
| Tabelle 4-35: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension <i>Nebenwirkungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                  | 117 |
| Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                               | 124 |
| Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                                                                                          | 125 |
| Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                                                                   | 125 |
| Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                                                                                  | 126 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                                                                                                           | 126 |
| Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                                                                                                            | 128 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                                                                                                   | 128 |
| Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                                                                                       | 129 |
| Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                                                                                                                          | 131 |
| Tabelle 4-45: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                                                                                                                                          | 137 |

|                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 144 |
| Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALFA-0701 (MyloFrance 3).....                                              | 176 |
| Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALFA-0701.....                                | 194 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                   | <b>Seite</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 59           |
| Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30.04.2013 .....                                     | 85           |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30.04.2013 (maßgebliche Analyse).....   | 91           |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 01.08.2011 (supportive Analyse) .....   | 92           |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 30.04.2013 (maßgebliche Analyse).....    | 98           |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 01.08.2011 (supportive Analyse) .....    | 99           |
| Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie ALFA-0701 (MyloFrance 3).....                                                                                            | 192          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abs.             | Absatz                                                                                                                              |
| AFSSAPS          | <i>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé</i>                                                                 |
| ALFA             | <i>Acute Leukemia French Association</i>                                                                                            |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                                                                             |
| AML              | Akute myeloische Leukämie                                                                                                           |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                                                                             |
| ANSM             | <i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé</i>                                                          |
| APL              | Akute Promyelozytenleukämie                                                                                                         |
| AraC             | Cytarabin                                                                                                                           |
| ASH              | <i>American Society of Hematology</i>                                                                                               |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                                                                                           |
| AT               | <i>As Treated</i>                                                                                                                   |
| bzgl.            | Bezüglich                                                                                                                           |
| bzw.             | Beziehungsweise                                                                                                                     |
| ca.              | Circa                                                                                                                               |
| CD               | <i>Cluster of Differentiation</i>                                                                                                   |
| CEBPA            | Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/ <i>Enhancer</i> -Bindeprotein Alpha ( <i>CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha</i> ) (Gen) |
| CHV              | <i>Centre Hospitalier de Versailles</i>                                                                                             |
| CONSORT          | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                                                                                   |
| CR               | Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> )                                                                                   |
| CRp              | Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie                                                                              |
| CTCAE            | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                                                                               |
| DBIM             | <i>Département de Biostatistique et d'Information Médicale</i>                                                                      |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                                                                    |
| d. h.            | Das heißt                                                                                                                           |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                                                                                   |
| DNR              | Daunorubicin                                                                                                                        |
| ECOG PS          | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>                                                                        |
| eCRF             | Elektronischer Prüfbogen ( <i>Electronic Case Report Form</i> )                                                                     |
| EFS              | Ereignisfreies Überleben                                                                                                            |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                                                                                                       |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                                                                                                                                               |
| ELN              | <i>European LeukemiaNet</i>                                                                                                                                                            |
| EMA              | Europäische Arzneimittelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                                                   |
| EU               | Europäische Union                                                                                                                                                                      |
| FDA              | <i>U.S. Food and Drug Administration</i>                                                                                                                                               |
| <i>FLT3</i>      | <i>FMS-Like Tyrosine Kinase-3 (Gen)</i>                                                                                                                                                |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                                                                                                            |
| GCP              | <i>Good Clinical Practice</i>                                                                                                                                                          |
| G-CSF            | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor                                                                                                                                             |
| ggf.             | Gegebenenfalls                                                                                                                                                                         |
| GO               | Gemtuzumab Ozogamicin                                                                                                                                                                  |
| Halbs.           | Halbsatz                                                                                                                                                                               |
| HBV              | Hepatitis-B-Virus                                                                                                                                                                      |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus                                                                                                                                                                      |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus                                                                                                                                                           |
| HR               | <i>Hazard Ratio</i>                                                                                                                                                                    |
| ICTRP            | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>                                                                                                                   |
| IIR              | <i>Investigator-Initiated Research</i>                                                                                                                                                 |
| inkl.            | Inklusive                                                                                                                                                                              |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                                                                                       |
| IRC              | Unabhängiges Review-Komitee ( <i>Independent Review Committee</i> )                                                                                                                    |
| ITD              | Interne Tandemduplikation                                                                                                                                                              |
| ITT              | <i>Intention to Treat</i>                                                                                                                                                              |
| IWG              | <i>International Working Group (for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia)</i> |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                                                                                                                     |
| KM               | Kaplan-Meier                                                                                                                                                                           |
| KOF              | Körperoberfläche                                                                                                                                                                       |
| l                | Liter                                                                                                                                                                                  |
| LVEF             | <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>                                                                                                                                              |
| Max              | Maximum                                                                                                                                                                                |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| MDR              | <i>Multidrug-Resistance-Proteine</i>                                        |
| MedDRA           | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                         |
| MFI              | Mittlere Fluoreszenzintensität ( <i>Mean Fluorescence Intensity</i> )       |
| mg               | Milligramm                                                                  |
| Min              | Minimum                                                                     |
| mITT             | Modifizierte <i>Intention to Treat</i>                                      |
| MLL              | <i>Myeloid/Lymphoid Leukemia</i> (Gen)                                      |
| MRD              | Minimale Resterkrankung ( <i>Minimal Residual Disease</i> )                 |
| MTC              | <i>Mixed Treatment Comparison</i>                                           |
| MW               | Mittelwert                                                                  |
| n. a.            | Nicht angegeben                                                             |
| n. b.            | Nicht berechenbar                                                           |
| NCI              | <i>National Cancer Institute</i>                                            |
| NCCN             | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                |
| <i>NPM1</i>      | <i>Nucleophosmin-1</i> (Gen)                                                |
| OD               | <i>Orphan Drug</i>                                                          |
| OR               | <i>Odds Ratio</i>                                                           |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )   |
| RD               | Risikodifferenz                                                             |
| RR               | Relatives Risiko                                                            |
| SAP              | Statistischer Analyseplan                                                   |
| SD               | Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )                            |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                            |
| SOS              | Sinusoidales Obstruktionssyndrom                                            |
| STE              | <i>Surrogate Threshold Effects</i>                                          |
| STROBE           | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                      |
| SZT              | Stammzelltransplantation                                                    |
| TREND            | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>      |
| TYA              | Teenager und junge Erwachsene ( <i>Teenager and Young Adults</i> )          |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                                      |
| ULN              | Oberer Grenzwert ( <i>Upper Limit of Normal</i> )                           |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| VerfO            | Verfahrensordnung                                                |
| VOD              | Venookklusive Lebererkrankung ( <i>Veno-Occlusive Disease</i> )  |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> ) |
| <i>WT1</i>       | <i>Wilms' Tumor Suppressor</i> (Gen)                             |
| z. B.            | Zum Beispiel                                                     |
| ZNS              | Zentralnervensystem                                              |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                   |

## 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL) (43).

#### **Fragestellung**

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter *Cluster of Differentiation* (CD) 33-positiver AML, ausgenommen akuter APL, gelten durch die Zulassung gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 1 SGB V, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, als **belegt** (17).

Demnach ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie in der oben genannten Indikation im Vergleich zur alleinigen Standardchemotherapie gemäß § 35a SGB V auf Basis der Zulassungsstudie zu bewerten.

Daher lautet die explizite Fragestellung:

***Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Daunorubicin und Cytarabin bei der Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL?***

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

#### Mortalität

- Gesamtüberleben

#### Morbidität

- Ereignisfreies Überleben
- Rezidivfreies Überleben
- Hämatologische Ansprechraten (CR/CRp)

#### Nebenwirkungen

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- UE mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
  - UE der Haut
  - UE der Mukosa
  - Schmerzen
  - UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
  - Verstopfung
  - Erkrankungen der Lunge
  - Herzrhythmusstörungen
  - Andere kardiale UE
  - UE des zentralen Nervensystems

- UE des peripheren Nervensystems
- Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades
- Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (VOD/SOS) jeglichen CTCAE-Grades
- Schwere Infektionen

### Studientyp

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie (*Randomized Controlled Trial*, RCT).

### **Datenquellen**

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

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

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

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

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

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

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

| # | Kriterium                       | Einschlusskriterien                                                                                                              | Ausschlusskriterien                                                                                                                                           | Begründung                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <b>Studienpopulation</b>        | Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL                        | Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend                                                                                                            | Konsistenz mit Fachinformation                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 | <b>Intervention<sup>a</sup></b> | Therapie mit GO (MYLOTARG®, CMA-676, PF-05208747) gemäß Zulassung                                                                | Keine Therapie mit GO                                                                                                                                         | Gegenstand der Nutzenbewertung                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3 | <b>Vergleichstherapie</b>       | Nicht zutreffend                                                                                                                 | Nicht zutreffend                                                                                                                                              | Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen bei OD durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie eine Standardchemotherapie mit DNR und AraC war (43) |
| 4 | <b>Endpunkte<sup>a</sup></b>    | Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen:<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen | Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>oder der Nebenwirkungen verwendet werden können | Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (27)<br>Nebenwirkungen zur Schadensabwägung                                                                                                                                                                                                 |
| 5 | <b>Studientyp</b>               | RCT                                                                                                                              | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind                                                                                  | Bei Arzneimitteln mit <i>Orphan Designation</i> basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT (ALFA-0701) handelt                                                                                                                |

| # | Kriterium                    | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                            | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Begründung                                                                                  |
|---|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | Studiendauer                 | Nicht eingeschränkt                                                                                                                                                                            | Nicht anwendbar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet  |
| 7 | Publikationstyp <sup>b</sup> | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz- <i>Abstract</i> oder - <i>Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit) | Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich |

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden in Tabelle 4-18, Tabelle 4-21, Tabelle 4-24, Tabelle 4-27 und Tabelle 4-30 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: *Cluster of Differentiation*; CMA-676, PF-05208747: Synonyme für GO; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; OD: *Orphan Drug*; SGB: Sozialgesetzbuch; VerFO: Verfahrensordnung; z. B. Zum Beispiel

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

### Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut VerFO des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Abs. 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt. Die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.



Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Studie ALFA-0701 erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt erfolgte die Bewertung der eingeschlossenen Studie auf Studienebene, um darauffolgend die Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene zu bewerten. Bei der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701, einer von der *Acute Leukemia French Association* (ALFA) initiierten Studie (*Investigator-Initiated Research*, IIR), handelt es sich um eine RCT der Phase-III, mit welcher ein direkter Vergleich zur Standardchemotherapie ermöglicht wurde. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

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

### Synthese der Ergebnisse

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

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

### Evidenzstufe der Studie ALFA-0701

Der Nachweis für das Ausmaß des Zusatznutzens beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib (27).

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin kombiniert mit einer Standardchemotherapie zur Behandlung von nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML gelten durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Endpunkte operationalisiert. Es werden überwiegend Ereigniszeit-Analysen für die Bewertung des Behandlungseffektes herangezogen. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben. Die Endpunkte hämatologische Ansprechraten und Nebenwirkungen wurden dichotomisiert ausgewertet. Die mittlere Behandlungsdauer ist in beiden Behandlungsarmen fast identisch.

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

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 27,5 Monate und bei Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin 21,8 Monate. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [HR (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093);  $p = 0,1646$ ].

**Fazit:** Die zusätzliche Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin zur Chemotherapie zeigt im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie keinen statistisch signifikanten, jedoch einen numerischen Vorteil in der Nutzendimension *Mortalität*.

### Morbidität

#### *Ereignisfreies Überleben*

In der maßgeblichen Analyse (Datenschnitt 30.04.2013) beträgt das mediane ereignisfreie Überleben bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 14,2 Monate im Vergleich zu 8,5 Monaten bei alleiniger Gabe von Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,661 (0,491; 0,891);  $p = 0,0121$ ].

#### *Rezidivfreies Überleben*

Die maßgebliche Analyse ergibt für das rezidivfreie Überleben im Median 21,7 Monate im Interventionsarm und 12,1 Monate im Kontrollarm. Dieser Vorteil unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Chemotherapie ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922);  $p = 0,0144$ ].

#### *Hämatologische Ansprechraten*

Die Auswertung der hämatologischen Ansprechraten zeigt einen Anteil von 74,1 % Patienten mit CR/CRp im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm und von 70,6 % Patienten im Kontrollarm. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [OR (95 %-KI): 1,19 (0,67; 2,10);  $p < 0,6134$ ].

**Fazit:** Die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Chemotherapie resultiert im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in einem signifikant verlängerten ereignisfreien sowie rezidivfreien Überleben. Hinsichtlich der Nutzendimension *Morbidität* erzielt die zusätzliche Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin damit eine bessere Wirksamkeit als die alleinige Standardchemotherapie.

### Nebenwirkungen

*SUE, UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  und UE, die zum Therapieabbruch führen*

Patienten, die zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt wurden, hatten statistisch signifikant häufiger SUE [OR (95 %-KI): 1,71 (1,02; 2,86);  $p = 0,0395$ ] und UE, die zum Therapieabbruch führten [OR (95 %-KI): 5,79 (2,66; 13,57);  $p < 0,0001$ ]. Unerwünschte Ereignisse insgesamt und UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  treten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf.

*UE von besonderem Interesse*

Für zehn von 13 UE von besonderem Interesse zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Lediglich UE der Mukosa [OR (95 %-KI): 2,72 (1,13; 7,00);  $p = 0,0227$ ], Schmerzen [OR (95 %-KI): 4,48 (1,54; 15,77);  $p = 0,0031$ ] und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades [OR (95 %-KI): 2,54 (1,21; 5,59);  $p = 0,0115$ ] treten unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant häufiger auf.

**Fazit:** Unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie kommt es statistisch gesehen signifikant häufiger zu SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, UE der Mukosa, Schmerzen und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades als im Kontrollarm. Die Zusammenschau der Ergebnisse der dargestellten Endpunkte zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigt, dass kein Vorteil durch die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie abzuleiten ist. Die im Zusammenhang mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auftretenden Nebenwirkungen sind jedoch – auch gemäß Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) (22) – kontrollierbar, sodass von keinem größeren Schaden durch die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auszugehen ist.

### Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigen keine Belege für eine Effektmodifikation. Damit ist der Behandlungseffekt von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Chemotherapie über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Endpunkte<br>ALFA-0701                               | Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>(GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)                                                                                                    | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Mortalität <sup>a,b</sup>                            |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| Gesamtüberleben                                      | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,807 [0,596; 1,093]; p = 0,1646                                                                                                                      | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| Morbidität                                           |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| Ereignisfreies Überleben <sup>a,b</sup>              | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,705 [0,536; 0,928]; p = 0,0121                                                                                                                      | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| Rezidivfreies Überleben <sup>b,d</sup>               | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,656 [0,466; 0,922]; p = 0,0144                                                                                                                      |                                            |
| Hämatologische<br>Ansprechrate (CR/CRp) <sup>a</sup> | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,19 [0,67; 2,10]; p = 0,6134<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; p = 0,5410<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,49 [-8,20; 15,50]; n. b.    |                                            |
| Nebenwirkungen <sup>h</sup>                          |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| UE                                                   | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 4,00 [0,77; 39,20]; p = 0,1190<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [1,00; 1,11]; p = 0,0661<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 4,31 [-7,77; 16,21]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| SUE                                                  | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,71 [1,02; 2,86]; p = 0,0395<br>RR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,33 [1,02; 1,74]; p = 0,0313<br>RD <sup>f</sup> [95 %-KI]: 13,29 [1,18; 25,04]; n. b.    |                                            |
| UE mit einem<br>CTCAE-Grad ≥ 3                       | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,42 [0,69; 2,99]; p = 0,3887<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,06 [0,95; 1,17]; p = 0,3121<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 4,54 [-7,49; 16,53]; n. b.    |                                            |
| UE, die zum Therapiebruch<br>führen                  | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 5,79 [2,66; 13,57]; p < 0,0001<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 4,29 [2,32; 8,92]; p < 0,0001<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 24,00 [12,10; 35,44]; n. b.  |                                            |
| UE von besonderem Interesse                          |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| UE der Haut                                          | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 0,59 [0,27; 1,27]; p = 0,2033<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 0,64 [0,33; 1,19]; p = 0,1611<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: -6,10 [-18,07; 5,90]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| UE der Mukosa                                        | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,72 [1,13; 7,00]; p = 0,0227<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,44 [1,18; 5,96]; p = 0,0145<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 9,46 [-2,64; 21,25]; n. b.    |                                            |
| Schmerzen                                            | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 4,48 [1,54; 15,77]; p = 0,0031<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 3,97 [1,61; 12,47]; p = 0,0018<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 10,85 [-1,22; 22,66]; n. b. |                                            |
| UE des<br>Gastrointestinaltraktes                    | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,77 [0,82; 3,94]; p = 0,1615<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,64 [0,88; 3,18]; p = 0,1204<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 6,57 [-5,53; 18,44]; n. b.    |                                            |
| Verstopfung                                          | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,01; 82,72]; p = 1,0000<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,03; 34,99]; p = 1,0000<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,03 [-11,98; 12,07]; n. b. |                                            |
| Erkrankung der Lunge                                 | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 0,93 [0,43; 1,99]; p = 0,9731<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 0,94 [0,50; 1,75]; p = 0,8837<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: -0,89 [-12,94; 11,07]; n. b.  |                                            |

| Endpunkte<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>(GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)                                                                                                    | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Herzrhythmusstörungen</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,32 [0,28; 6,80]; p = 0,9441<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,31 [0,32; 5,82]; p = 0,7767<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,90 [-11,07; 12,94]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| <i>Andere kardiale UE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,27 [0,31; 5,38]; p = 0,9383<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,25 [0,34; 4,33]; p = 0,7910<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,93 [-11,02; 12,97]; n. b.   |                                            |
| <i>UE des zentralen<br/>Nervensystems</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,16 [0,56; 10,04]; p = 0,3347<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,09 [0,64; 14,45]; p = 0,2298<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,19 [-8,77; 15,19]; n. b.  |                                            |
| <i>UE des peripheren<br/>Nervensystems</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,13 [0,30; 23,82]; p = 0,6421<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,09 [0,38; 15,77]; p = 0,5138<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 1,59 [-10,41; 13,62]; n. b. |                                            |
| <i>Hämorrhagie jeglichen<br/>CTCAE-Grades</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,54 [1,21; 5,59]; p = 0,0115<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,15 [1,04; 1,29]; p = 0,0075<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 11,97 [-0,08; 23,80]; n. b.   |                                            |
| <i>VOD/SOS-Fälle jeglichen<br/>CTCAE-Grades</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 3,24 [0,56; 33,27]; p = 0,2534<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 3,14 [0,68; 35,00]; p = 0,1529<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,12 [-8,88; 15,13]; n. b.  |                                            |
| <i>Schwere Infektionen</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,03 [0,56; 1,91]; p = 1,0000<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,01 [0,88; 1,15]; p = 0,9489<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,49 [-11,55; 12,44]; n. b.   |                                            |
| Quellen: (44, 45)<br>a: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.<br>b: Datenschnitt 30.04.2013.<br>c: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i> -Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den <i>Log-Rank</i> -Test ermittelt.<br>d: Das rezidivfreie Überleben ist definiert über den Zeitpunkt vom Erreichen einer CR oder CRp bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Auswertung basiert auf den Patienten der mITT, die eine CR oder CRp erreicht hatten.<br>e: Die Auswertung basiert auf (26).<br>f: Die Auswertung basiert auf (9).<br>g: Die Auswertung basiert auf (49).<br>h: Die Auswertung basiert auf der <i>As Treated</i> -Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Datenschnitt: 01.11.2013.<br>AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> ); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom ( <i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i> ) |                                                                                                                                                                                  |                                            |

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Gemtuzumab Ozogamicin wurde am 18.10.2000 als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ausgewiesen (*Orphan Designation* EU/3/00/005) (18). Im Rahmen der Zulassung wurde die *Orphan Designation* routinemäßig erneut überprüft und ist am 27.02.2018 bestätigt worden (*Market Authorisation Number* EU/1/18/1277/001) (17).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17).

Aufgrund der *Orphan Designation* wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie auf Basis der pivotalen randomisierten klinischen Phase-III-Zulassungsstudie ALFA-0701 bestimmt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*. Es werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt. (Tabelle 4-2, Abschnitt 4.3.1.3.1). Das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt gilt für die Patientenpopulation mit Zusatznutzen, d. h. für Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL.

Die AML ist eine seltene, heterogene Neoplasie des blutbildenden Systems, die durch einen fulminanten und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (12). Aufgrund der hohen Proliferationsraten entwickelt sich die AML rasant, sodass diese Erkrankung unbehandelt in der Regel innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tode der betroffenen Patienten führt und daher mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (11, 12). Das Gesamtüberleben der Patienten mit neu diagnostizierter AML ist gering und beträgt bei den unter 60-Jährigen bis zu 40 %, bei den über 60-Jährigen nur etwa 10 % bis 20 % (4, 32, 47, 53). Derzeitiger Therapiestandard ist, sowohl in Deutschland als auch international, eine Standardinduktionstherapie mit einer kombinierten Verabreichung eines Anthrazyklins (z. B. Daunorubicin) zusammen mit Cytarabin im 3+7-Kombinationsschema (3, 14, 15, 25, 40). Dieses Chemotherapieregime ist seit mehr als vier Jahrzehnten aus Mangel an weiteren effektiven Therapien Behandlungsstandard (4-6, 56). Durch die ungünstige Prognose, die hohe Mortalität und die limitierten Behandlungsoptionen existiert ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das krankheitsfreie Überleben verbessern, eine Remission hervorrufen und somit letztlich das Gesamtüberleben dieser schwer erkrankten Patienten verlängern und dabei ein tolerierbares bzw. günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (4-6, 56).

Gemtuzumab Ozogamicin unterscheidet sich im Wirkmechanismus aufgrund seiner immunologischen Komponente maßgeblich von den im Anwendungsgebiet bisher zugelassenen Arzneimitteln. Da Gemtuzumab Ozogamicin an das Oberflächenantigen CD33 bindet, das bei ca. 90 % der AML-Patienten exprimiert wird (35, 43, 46), und unabhängig vom Genmutationsstatus indiziert ist, kommt es – im Gegensatz zu Midostaurin – für den überwiegenden Teil der AML-Patienten als Therapieoption in Frage.

### ***Mortalität***

Das Gesamtüberleben ist der Endpunkt, der am häufigsten als Bewertungsgrundlage für die Zulassung neuer Therapien verwendet wird (15). Patienten, die mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin behandelt wurden, lebten im Median fast sechs Monate länger als Patienten mit alleiniger Chemotherapie (Medianes Überleben: 27,5 Monate im Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin-Arm vs. 21,8 Monate im Daunorubicin + Cytarabin-Arm (Tabelle 4-2). Die in den Behandlungsarmen unterschiedliche Anwendung von *Salvage*- und Nachfolgetherapien könnte ein möglicher Faktor sein, weshalb sich der weiter unten beschriebene signifikante Vorteil im ereignis- und rezidivfreien Überleben nicht auf einen entsprechend signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben überträgt (44, 55). Mit einem numerischen Vorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie wird durch eine AML-Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin der Bedarf nach einer Verlängerung des Gesamtüberlebens adressiert.

### **Morbidität**

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben berücksichtigt der Endpunkt ereignisfreies Überleben das Induktionsversagen, das Auftreten eines Rezidivs und den Tod und kann – gemäß ELN-Leitlinie und Bewertung der EMA – somit die Wirksamkeit einer Behandlung in besserem Maße widerspiegeln (16, 37, 41, 50). Im Rahmen der Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin wurde das ereignisfreie Überleben als relevanter und klinisch bedeutender Endpunkt für die AML angesehen. Mit einem medianen ereignisfreien Überleben von 14,2 Monate bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin bleiben die so behandelten Patienten somit etwa sechs Monate länger ereignisfrei als bei alleiniger Gabe von Daunorubicin und Cytarabin (Tabelle 4-2). Da ein Rezidiv bei AML-Patienten für gewöhnlich früh auftritt, profitieren Patienten mit verlängertem ereignisfreiem Überleben von einer verlängerten therapiefreien Phase (22). Unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin ist im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das rezidivfreie Überleben um etwa neun Monate verlängert und beträgt im Median 21,7 Monate (Tabelle 4-2). Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin ist hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant im Vorteil und ermöglicht daher Patienten eine länger andauernde Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion und damit einhergehend mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen (2, 14). AML-Patienten profitieren durch die länger andauernde Remission von einer verlängerten therapiefreien Phase, indem eine belastende Chemotherapie oder SZT hinausgezögert oder vermieden werden kann (22). So bleibt außerdem mehr Zeit für die Suche eines geeigneten Spenders für eine allogene SZT. Ergänzend zeigt die hämatologische Ansprechrates für Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin mit einem Anteil von 74,1 % Patienten mit CR/CRp verglichen mit 70,6 % Patienten mit CR/CRp im Kontrollarm einen numerischen Vorteil (Tabelle 4-2).

### **Nebenwirkungen**

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigt, dass kein Vorteil durch die *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie abzuleiten ist (Tabelle 4-2). Gemäß Bewertung der EMA sind die im Zusammenhang mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auftretenden Nebenwirkungen jedoch kontrollierbar, weshalb von keinem größeren Schaden durch eine Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie auszugehen ist (22).



## Alle Nutzendimensionen

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin numerische Vorteile einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der hämatologischen Ansprechrates. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die fehlende statistische Signifikanz sehr wahrscheinlich auf die unterschiedlichen *Salvage*- und Nachfolgetherapien in den Behandlungsarmen zurückzuführen ist, welche die Ergebnisse zuungunsten von Gemtuzumab Ozogamicin beeinflusst haben (44, 55). Bezüglich des ereignisfreien und des rezidivfreien Überlebens liegen jeweils signifikante Vorteile einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie vor. Eine signifikante Verlängerung von ereignis- und rezidivfreiem Überleben bedeutet für die Patienten eine länger andauernde Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion und damit einhergehend mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen (2, 14). AML-Patienten, die in der Regel unter früh auftretenden Rezidiven leiden, profitieren durch die länger andauernde Remission von einer verlängerten therapiefreien Phase, indem eine belastende Chemotherapie oder SZT hinausgezögert oder vermieden werden kann (22). So bleibt außerdem mehr Zeit für die Suche eines geeigneten Spenders für eine allogene SZT. Insbesondere das ereignisfreie Überleben wird gemäß aktueller Leitlinien und EMA als relevanter Indikator für die Wirksamkeit einer AML-Behandlung angesehen und ist einer der am häufigsten genutzten Endpunkte für diese Indikation (16, 22, 41).

Aus Sicht des G-BA sind Ereignisse, die bei potenziell kurativer Therapieintention ein Versagen der Therapie – und damit ein Versagen einer potenziellen Heilung der AML – widerspiegeln, patientenrelevant (29). Solche Ereignisse können Induktionsversagen, Auftreten eines Rezidivs und nicht zuletzt Tod sein (29). Das heißt ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben, welche diese interessierenden Ereignisse berücksichtigen, werden als patientenrelevante Endpunkte für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie angesehen. Beide *Time to Event*-Analysen ermöglichen die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben und dadurch eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (29).

Die Zusammenschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt, dass kein Vorteil durch eine *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin abzuleiten ist. Da die auftretenden Nebenwirkungen – auch gemäß EMA-Bewertung (22) – kontrollierbar sind, ist von keinem größeren Schaden durch die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auszugehen.

Neben einem – auch laut EMA (22) – kontrollierbaren Nebenwirkungsprofil führt die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zur Standardchemotherapie nach dem 3+7-Schema zu einer besseren Wirksamkeit der derzeitigen Standardtherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für *alle Nutzendimensionen* als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) wird angewendet für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL (43).

Die von der EMA nicht erteilte Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin im Jahr 2008 begründete sich unter anderem auf Sicherheitsbedenken, denen einarmige Phase-II-Studien mit höherer Dosierung von Gemtuzumab Ozogamicin in Monotherapie bei refraktären AML-Patienten zugrunde lagen (19). Die Erfahrungen der ersten Studien führten dazu, dass Gemtuzumab Ozogamicin nun fraktioniert, in Kombination mit einer 3+7-Standardchemotherapie und bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, zugelassen ist (7, 23, 52). Dadurch wurde das Sicherheitsprofil wesentlich verbessert. Die ALFA-0701-Studie zeigt, dass Risiken wie VOD, Infektionen oder Myelosuppression ein generelles Problem der AML darstellen und auch bei anderen Therapieverfahren ohne Gemtuzumab Ozogamicin auftreten.

Gemtuzumab Ozogamicin wurde am 18.10.2000 als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung ausgewiesen (*Orphan Designation* EU/3/00/005) (18). Im Rahmen der Zulassung wurde die *Orphan Designation* routinemäßig erneut überprüft und ist am 27.02.2018 bestätigt worden (*Market Authorisation Number* EU/1/18/1277/001) (17).

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701 (MyloFrance 3) (44). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, bei der nicht vorbehandelte AML-Patienten im Alter von 50 bis 70 Jahren entweder mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin im Interventionsarm oder allein mit Daunorubicin und Cytarabin im Kontrollarm behandelt worden sind.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A lautet folgendermaßen:

***Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Daunorubicin und Cytarabin bei der Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL?***

#### Patientenpopulation

Als Patientenpopulation werden nicht vorbehandelte Patienten ab 15 Jahren mit neu diagnostizierter CD33-positiver AML, die zuvor keine Behandlung erfahren haben, betrachtet. Ausgenommen sind Patienten mit APL.

#### Intervention

Gemtuzumab Ozogamicin ist indiziert als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL. Die Intervention besteht somit aus der Verabreichung von Gemtuzumab Ozogamicin entsprechend der Fachinformation.

#### Vergleichstherapie

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (18), bei der keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu bestimmen ist. Da der medizinische Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin bereits durch die Zulassung als belegt gilt und das Ausmaß des Zusatznutzens einzig auf Basis der Zulassungsstudie bestimmt wird, stellt die Therapie des Kontrollarms der Zulassungsstudie die Vergleichstherapie dar. Dabei handelt es sich um die kombinierte Gabe von Daunorubicin und Cytarabin nach dem 3+7-Schema.

## Endpunkte

Unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens anhand patientenrelevanter Endpunkte.

### Mortalität

- Gesamtüberleben

### Morbidität

- Ereignisfreies Überleben
- Rezidivfreies Überleben
- Hämatologische Ansprechrate (CR/CRp)

### Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
  - UE der Haut
  - UE der Mukosa
  - Schmerzen
  - UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
  - Verstopfung
  - Erkrankungen der Lunge
  - Herzrhythmusstörungen
  - Andere kardiale UE
  - UE des zentralen Nervensystems
  - UE des peripheren Nervensystems
  - Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades
  - VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades
  - Schwere Infektionen

Studientyp

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine RCT der Phase-III. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen bei OD durch die Zulassung als belegt, daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie ALFA-0701.

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

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

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

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

| # | Kriterium                       | Einschlusskriterien                                                                                       | Ausschlusskriterien                                | Begründung                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <b>Studienpopulation</b>        | Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL | Studienpopulation nicht der Zulassung entsprechend | Konsistenz mit Fachinformation                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 2 | <b>Intervention<sup>a</sup></b> | Therapie mit GO (MYLOTARG®, CMA-676, PF-05208747) gemäß Zulassung                                         | Keine Therapie mit GO                              | Gegenstand der Nutzenbewertung                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3 | <b>Vergleichstherapie</b>       | Nicht zutreffend                                                                                          | Nicht zutreffend                                   | Gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen bei OD durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie, bei der die Vergleichstherapie eine Standardchemotherapie mit DNR und AraC war (43) |

| # | Kriterium                          | Einschlusskriterien                                                                                                                                                                            | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Begründung                                                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | <b>Endpunkte<sup>a</sup></b>       | Patientenrelevante Endpunkte bezüglich der Nutzendimensionen:<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>Nebenwirkungen                                                               | Nicht patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der<br>Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>oder der Nebenwirkungen verwendet werden können                                                                                                                                                                   | Auswahl der Nutzendimensionen gemäß § 5 Absatz 2 VerfO (27)<br>Nebenwirkungen zur Schadensabwägung                                                                                  |
| 5 | <b>Studientyp</b>                  | RCT                                                                                                                                                                                            | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind                                                                                                                                                                                                                                                    | Bei Arzneimitteln mit <i>Orphan Designation</i> basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT (ALFA-0701) handelt |
| 6 | <b>Studiendauer</b>                | Nicht eingeschränkt                                                                                                                                                                            | Nicht anwendbar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet                                                                                          |
| 7 | <b>Publikationstyp<sup>b</sup></b> | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer <i>Review</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz-Abstract oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit) | Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Methodik und Ergebnissen ist erforderlich                                                                                         |

a: Auf eine Aufzählung aller möglichen oder wahrscheinlich verwendeten Messinstrumente und Operationalisierungen von Endpunkten wird an dieser Stelle verzichtet. Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen werden in Tabelle 4-18, Tabelle 4-21, Tabelle 4-24, Tabelle 4-27 und Tabelle 4-30 operationalisiert.

b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)), können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abs.: Absatz; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; CD: *Cluster of Differentiation*; CMA-676, PF-05208747: Synonyme für GO; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie; OD: *Orphan Drug*; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung; z. B. Zum Beispiel

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in *Cochrane-CENTRAL* zum Suchzeitpunkt 04.06.2018 durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-3). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, der Intervention und des Studientyps zusammen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der Verfo empfohlene Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach *Wong* verwendet (27, 54). In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (36). Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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



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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien zum Suchzeitpunkt 04.06.2018 durchsucht.

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

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

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden zunächst auf Titel-/Abstract-Ebene und anschließend auf Volltext-Ebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, gelten durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut Verfo des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Absatz 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F und ist dort dokumentiert.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (38) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie ALFA-0701.

#### **Patientencharakteristika**

Im Folgenden werden die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, beschrieben (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika

| Patientencharakteristika                          | Statistische Maße und Strata                              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Demografische Charakteristika<sup>a</sup></b>  |                                                           |
| Geschlecht                                        | n (%)<br>männlich<br>weiblich                             |
| Alter (Jahre)                                     | MW (SD);<br>Median (Spanne)                               |
| Altersgruppe                                      | n (%)<br>< 60 Jahre<br>≥ 60 Jahre                         |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>      |                                                           |
| ECOG PS                                           | n (%)<br>0<br>1<br>2<br>3<br>4<br>fehlend                 |
| ECOG PS – Gruppierung                             | 0-1<br>≥ 2<br>fehlend                                     |
| Anzahl weißer Blutkörperchen (10 <sup>9</sup> /l) | N<br>MW (SD)<br>Median (Spanne)                           |
| CD33-positive Zellen                              | N<br>MW (SD)<br>Median (Spanne)                           |
| Zytogenetik nach CHV                              | n (%)<br>günstig<br>intermediär<br>ungünstig<br>unbekannt |
| Genotypkategorie nach CHV                         | n (%)<br>günstig<br>ungünstig<br>unbekannt<br>fehlend     |

| Patientencharakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Statistische Maße und Strata                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ELN-Risikoklassifizierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | n (%)<br>günstig<br>intermediär<br>ungünstig<br>günstig/intermediär<br>unbekannt           |
| <i>NPM1</i> -Mutationsstatus bei normalem Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n (%)<br>mutiert (positiv)<br>Wildtyp (negativ)<br>unbekannt<br>fehlend/anormaler Karyotyp |
| <i>FLT3</i> -Mutationsstatus bei normalem Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n (%)<br>positiv<br>negativ<br>unbekannt<br>fehlend/anormaler Karyotyp                     |
| <i>CEBPA</i> -Mutationsstatus bei normalem Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n (%)<br>mutiert (positiv)<br>Wildtyp (negativ)<br>unbekannt<br>fehlend/anormaler Karyotyp |
| <b>Mittlere Behandlungsdauer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                            |
| Insgesamt (Wochen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N<br>Median (Min – Max)                                                                    |
| Induktion (Wochen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N<br>Median (Min – Max)                                                                    |
| Konsolidierung (Wochen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | N<br>Median (Min – Max)                                                                    |
| <p>a: Die Studie ALFA-0701 wurde ausschließlich in Frankreich durchgeführt. Da die Einverständniserklärung zur Studie ALFA-0701 eine Erfassung der Ethnizität nicht abgebildet hat, wurden hierzu weder Daten erhoben noch ausgewertet.</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; <i>CEBPA</i>: <i>CCAAT/Enhancer-binding Protein Alpha</i> (Gen); CHV: <i>Centre Hospitalier de Versailles</i>; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; <i>NPM1</i>: <i>Nucleophosmin-1</i> Gen; SD: Standardabweichung</p> |                                                                                            |

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* herangezogen (27).

Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

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

| Nutzendimension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Rezidivfreies Überleben</li> <li>• Hämatologische Ansprechraten (CR/CRp)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate SUE</li> <li>• UE mit einem CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führen</li> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE der Haut</li> <li>○ UE der Mukosa</li> <li>○ Schmerzen</li> <li>○ UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)</li> <li>○ Verstopfung</li> <li>○ Erkrankungen der Lunge</li> <li>○ Herzrhythmusstörungen</li> <li>○ Andere kardiale UE</li> <li>○ UE des zentralen Nervensystems</li> <li>○ UE des peripheren Nervensystems</li> <li>○ Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades</li> <li>○ VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades</li> <li>○ Schwere Infektionen</li> </ul> </li> </ul> |
| <small>CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)</small> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

## Mortalität

### Gesamtüberleben

#### Operationalisierung

Das Gesamtüberleben war in der ALFA-0701-Studie als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache, definiert. Die Datenerhebung für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde am 30.04.2013 beendet und als Datenschnitt für die Analysen herangezogen. Todesfälle nach dem 30.04.2013 wurden in den Analysen nicht berücksichtigt. Patienten, von denen bekannt war, dass sie noch am Leben waren, wurden zum letzten *Follow-up*-Datum oder zum Referenzdatum zensiert (44).

#### Validität

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

### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (30). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

### **Morbidität**

Als die Morbidität operationalisierende klinische patientenrelevante Effektparameter wurden

- das ereignisfreie Überleben,
- das rezidivfreie Überleben
- und das hämatologische Ansprechen (CR/CRp)

in die Bewertung einbezogen.

### Ereignisfreies Überleben

#### *Operationalisierung*

Das ereignisfreie Überleben war in der ALFA-0701-Studie als die Zeit von Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, Rezidivs oder Todes jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, definiert. Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt 30.04.2013, dem finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, betrachtet. Eine Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, zu dem die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen erreicht war, wurde supportiv herangezogen.

Im März 2013 erwarb Pfizer die Exklusivrechte der ALFA-0701-Studiendaten (Abschnitt 4.3.1.2.1). Nach Übergabe der Daten an Pfizer wurde anhand der im Studienverlauf erhobenen und von den behandelnden Ärzten bewerteten Daten eine retrospektive Analyse des ereignisfreien Überlebens durch ein unabhängiges Review-Komitee (*Independent Review Committee*, IRC) durchgeführt. Hierzu zählten alle für den Endpunkt relevanten Ereignisse, d. h. Status des Induktionsversagens und Daten von Remission und Rezidiv.



Im Rahmen dieser unabhängigen Bewertung (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) wurden alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit herangezogen, einschließlich aller Knochenmarkbiopsien und Blutbilder, die am Studienort vom Screening bis zum Tod oder bis 28 Tage entweder nach Induktionsversagen oder Rezidiv (je nachdem, was zuerst eintrat) gemacht worden sind. Des Weiteren wurden Vermerke der behandelnden Prüfarzte hinsichtlich einer vorliegenden extramedullären Erkrankung und deren molekularer oder zytogenetischer Nachweis beurteilt. Im Zuge dieser Überprüfung bewerteten zwei Hämatologen unabhängig voneinander die Daten jedes Patienten. Bei abweichender Beurteilung wurde ein dritter Hämatologe mit gleicher Qualifikation hinzugezogen, der die Ergebnisse nochmals in Frage stellte. Weitere Details zum Review- und Entscheidungsprozess sind in einer IRC-Charta als Anhang des Studienberichtes beschrieben (44). Durch den retrospektiven, unabhängigen Reviewprozess wurden die Daten der ALFA-0701-Studie in verblindeter Form (unabhängig von Remission oder Behandlungsarm) ausgewertet, um eine überprüfbare und objektive Beurteilung des Krankheitszustandes jedes Patienten zu gewährleisten.

Ein Induktionsversagen ist als Nichterreichen einer Remission zu verstehen. Als Zeitpunkt des Induktionsversagens wurde basierend auf den Empfehlungen der EMA das Datum der Randomisierung (Tag 0) gesetzt (20, 21, 44).

Einem Rezidiv musste zunächst eine Remission vorausgehen. Als Remission wurden sowohl eine komplette Remission (CR) als auch eine komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp) gewertet. Eine Remission wurde nach den in Tabelle 4-6 genannten Kriterien als CR oder CRp klassifiziert. Da der elektronische Prüfbogen (*Electronic Case Report Form*, eCRF) keine Unterscheidung zwischen CR und CRp zuließ, wurden alle Patienten mit Ansprechen in der Gesamtrate CR/CRp erfasst.

Tabelle 4-6: Remissionskriterien

| Ansprechen                                                                                                                                                   | Ansprechkriterien nach IRC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CR</b>                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math></li> <li>• Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Keine Transfusion</li> <li>• Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> |
| <b>CRp</b>                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CR: Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> ); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; IRC: <i>Independent Review Committee</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Das IRC bestimmte, ob und wann ein Rezidiv stattfand. Die Reviewer dokumentierten das Anfangsdatum und den Typ des Rezidivs oder, falls kein Rezidiv auftrat, das letzte ereignisfreie Datum (d. h. das letzte Datum der Knochenmark- oder Blutbildbewertung, je nachdem, was später eintrat).

Die Kriterien für ein Rezidiv waren gemäß *European LeukemiaNet* (ELN)-Empfehlungen (15):

- $\geq 5\%$  Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen
- Blasten im Blutbild, nicht auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)-Therapie zurückzuführen
- Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung

Die Operationalisierung des Todes ist dem Endpunkt Gesamtüberleben zu entnehmen.

#### *Validität*

Das ereignisfreie Überleben setzt sich aus den Komponenten Induktionsversagen, Rezidiv und Tod zusammen und wird als Endpunkt für Studien vom ELN empfohlen (15). Induktionsversagen und Auftreten eines Rezidivs wurden auf Basis von Laborparametern in Einklang mit den *International Working Group* (IWG)-Kriterien bewertet und klassifiziert, welche als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieser Parameter gelten (10). Damit ist die Erhebung der Teilendpunkte Induktionsversagen und Rezidiv als valide einzustufen. Die Validität der Endpunktkomponente Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Aufgrund der Validität der einzelnen Komponenten wird auch der Endpunkt ereignisfreies Überleben als valide betrachtet.

#### *Patientenrelevanz*

Die ALFA-0701-Studie hat einen kurativen Therapieansatz. Aus Sicht des G-BA sind Ereignisse, die bei potenziell kurativer Therapieintention ein Versagen der Therapie – und damit ein Versagen einer potentiellen Heilung der AML – widerspiegeln, patienten-relevant (29). Solche Ereignissen können Induktionsversagen, Auftreten eines Rezidivs und nicht zuletzt Tod sein (21, 29). Das heißt das ereignisfreie Überleben, welches diese interessierenden Ereignisse berücksichtigt, wird als patientenrelevanter Endpunkt für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie angesehen. Eine Analyse des ereignisfreien Überlebens ermöglicht so die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben (29). Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz des ereignisfreien Überlebens gegeben.

Das Induktionsversagen und das Auftreten eines Rezidivs sind entscheidende Kriterien für die weitere Therapie von AML-Patienten. Laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) ist für Patienten mit Rezidiv eine Reinduktionstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation (SZT) zur Konsolidierung vorgesehen (14). Eine allogene SZT stellt für den Patienten jedoch einen erheblichen, belastenden Eingriff dar (42), der darüber hinaus vorrangig Patienten mit ungünstigem zytogenetischen Risikoprofil vorbehalten ist (15). Allogen transplantierte Patienten weisen eine erheblich schlechtere Lebensqualität auf als diejenigen Patienten, die nach konventioneller Chemotherapie geheilt sind (28). Demnach profitiert der AML-Patient von einem verlängerten ereignisfreien Überleben, indem eine belastende SZT hinausgezögert oder sogar vermieden werden kann (22). So bleibt außerdem mehr Zeit für die Suche eines geeigneten Spenders für eine allogene SZT. Folglich wurde auch im Rahmen der Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin das ereignisfreie Überleben im Kontext der AML-Erkrankung als relevanter und klinisch bedeutender Endpunkt angesehen (22).

Wie unter dem Endpunkt Gesamtüberleben erläutert, ist auch die Endpunktkomponente Tod als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Aufgrund der Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten ist der Endpunkt ereignisfreies Überleben insgesamt als patientenrelevant anzusehen.

### Rezidivfreies Überleben

#### *Operationalisierung*

Für Patienten mit CR oder CRp wurde das rezidivfreie Überleben als Zeitraum von Remission bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, definiert. Definitionsgemäß wurden also nur Patienten betrachtet, die zuvor eine Remission erreicht hatten. Kriterien für die Einstufung einer Remission und eines Rezidivs sind dem Abschnitt zum ereignisfreien Überleben zu entnehmen. Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt 30.04.2013, dem finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, betrachtet. Eine Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, zu dem die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen erreicht war, wurde supportiv herangezogen.

#### *Validität*

Das Auftreten eines Rezidivs wurde auf Basis von Laborparametern in Einklang mit den IWG-Kriterien bewertet und klassifiziert, welche als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieser Parameter gelten (10). Damit ist die Erhebung des Rezidivs als valide einzustufen. Die Validität der Endpunktkomponente Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Aufgrund der Validität der einzelnen Komponenten wird auch der Endpunkt rezidivfreies Überleben als valide betrachtet.

### *Patientenrelevanz*

Wie dem Abschnitt zum ereignisfreien Überleben zu entnehmen ist, hat der in der ALFA-0701-Studie angewandte Therapieansatz einen kurativen Anspruch. Aus Sicht des G-BA sind Ereignisse, die bei potenziell kurativer Therapieintention ein Versagen der Therapie – und damit ein Versagen einer potentiellen Heilung der AML – widerspiegeln, patientenrelevant (21, 29). Solche Ereignisse können Auftreten eines Rezidivs und nicht zuletzt Tod sein. Das heißt das rezidivfreie Überleben, welches diese interessierenden Ereignisse berücksichtigt, wird als patientenrelevanter Endpunkt für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie angesehen. Weiterhin beeinflusst das Auftreten eines Rezidivs nachfolgende Therapieentscheidungen maßgeblich (14, 15). Eine Analyse des rezidivfreien Überlebens ermöglicht so die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben. Insgesamt kann das rezidivfreie Überleben daher als patientenrelevanter Endpunkt erachtet werden.

### Hämatologische Ansprechrates (CR/CRp)

#### *Operationalisierung*

Für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen wird der Anteil der Patienten mit Ansprechen dargestellt, u. a. um den Therapieverlauf und das Erreichen wichtiger Therapieziele zu dokumentieren. Die hämatologische Ansprechrates wurde zum Zeitpunkt nach Induktion ermittelt und als Gesamtrate (CR/CRp) bestehend aus der kompletten Remission (CR) und der kompletten Remission mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp) abgebildet. Die Kriterien für die Einstufung einer CR oder CRp wurden bereits im Abschnitt zum ereignisfreien Überleben aufgeführt (Tabelle 4-6). Da der eCRF keine Unterscheidung zwischen CR und CRp zuließ, wurden alle Patienten mit Ansprechen in der Gesamtrate CR/CRp erfasst. Da die hämatologische Ansprechrates auf Basis der CR/CRp nach Induktion, also sehr früh im Studienverlauf, ermittelt wurde, lagen die Informationen zum CR/CRp-Status zum primären Studienende am 01.08.2011 bereits vor. Die Analyse der hämatologischen Ansprechrates erfolgte daher auf Basis des Datenschnitts 01.08.2011.

#### *Validität*

In der ALFA-0701-Studie wurde die Bewertung und Klassifizierung einer Remission in Einklang mit den IWG-Kriterien vorgenommen, welche als national und international anerkannte Empfehlungen zur Erhebung dieser Parameter gelten (10, 15).

### *Patientenrelevanz*

Der in der ALFA-0701-Studie angewandte Therapieansatz hat einen kurativen Anspruch. Eine dauerhafte Krankheitsfreiheit setzt jedoch eine CR/CRp voraus. Daher haben therapierefraktäre AML-Patienten, die keine CR/CRp aufweisen, eine ungünstige Überlebensprognose (31). In einer Auswertung von 9.000 AML-Patienten lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 40 % für Patienten mit CR und unter 10 % für Patienten, die auch nach zwei Induktionszyklen keine CR erreichten (24). Da das Erreichen einer CR/CRp eine Prognose zur Wirksamkeit einer Therapie erlaubt und als relevanter Faktor für nachfolgende Therapieentscheidungen dient (13, 29) (siehe Abschnitt zum ereignisfreien Überleben), ist der Endpunkt hämatologische Ansprechrates als patientenrelevant zu betrachten.

### **Nebenwirkungen**

#### Unerwünschte Ereignisse

##### *Operationalisierung*

Die Erhebung der Nebenwirkungen durch die Prüfarzte des Studienzentrums *Centre Hospitalier de Versailles* (CHV) wurde unverblindet durchgeführt und entsprach nicht internationalen Standards guter klinischer Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP). GCP-Standards sehen für gewöhnlich eine umfassende Prüfung aller unerwünschten oder ungeplanten Ereignisse vor. Studienbegleitend erfolgte eine Erfassung von Sicherheitsparametern über eine Checkliste vordefinierter Toxizitäten, die vom CHV entwickelt worden war, anstatt über eine offene Abfrage zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Die behandelnden Ärzte erfassten, ob ein Grad 3 oder 4 der vordefinierten Toxizitäten vorlag. Diese umfassten UE der Haut, UE der Mukosa, Schmerzen, UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Verstopfung, Erkrankungen der Lunge, Herzrhythmusstörungen, andere kardiale UE, UE des zentralen Nervensystems sowie UE des peripheren Nervensystems und werden im Dossier unter UE von besonderem Interesse geführt.

Aufgrund der methodischen Unzulänglichkeiten hinsichtlich der Einhaltung internationaler GCP-Standards hat Pfizer nach Übernahme der Daten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) eine retrospektive Analyse der Nebenwirkungen veranlasst, um eine überprüfbare und objektive Beurteilung der Nebenwirkungen zu gewährleisten. Hierzu erfasste ein externer Beauftragter des Studienzentrums CHV therapiebedingte Nebenwirkungen von besonderem Interesse, die für das Verständnis des Sicherheitsprofils von Gemtuzumab Ozogamicin am wichtigsten erschienen. Für diesen Zweck wurde jede Patientenakte auf vordefinierte Ereignisse (unabhängig von der Ursache) überprüft, um diese auf einer neuen gesonderten eCRF-Seite zu dokumentieren. Die dokumentierten Ereignisse umfassten Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades, VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades sowie schwere Infektionen und werden im Dossier unter unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse geführt. Alle anderen UE, die zum Studienabbruch führten, wurden ebenfalls im eCRF erfasst.

Im Rahmen der retrospektiven Beurteilung wurde jeder vom Prüfarzt verwendete Term mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 3.0) neu kodiert. Der Schweregrad der UE, mit Ausnahme der Infektionen, wurde nach *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) klassifiziert. Zur Bewertung der Infektionen wurden spezielle Leitlinien durch Pfizer und das Studienzentrum CHV entwickelt. Gemäß diesen Leitlinien wurden alle Infektionen, die im eCRF dokumentiert wurden, als schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) eingestuft. Die UE wurden vom Screening bis zu 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben, mit Ausnahme der VOD-Fälle. Letztere wurden bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende der retrospektiven Datenerhebung am 01.11.2013, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst, um VOD-assoziierte Spätfolgen zu identifizieren.

Im Gegensatz zu den UE wurden die SUE nach Standard-Definition der *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* erhoben. Unter SUE verstand man jegliche Manifestation, die ein bedeutendes Risiko für den Patienten oder eine Kontraindikation für die Fortführung der Behandlung darstellt, vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Austritt aus der Studie oder 30 Tage nach Ende der Studie. Hierzu zählen UE, die folgende Konsequenzen haben:

- Tod
- Lebensbedrohung
- Hospitalisierung oder Verlängerung einer solchen
- Dauerhafte oder entscheidende Behinderung
- Kongenitale Anomalie oder Geburtsdefekt
- Gefährdung des Patienten oder Erfordernis eines medizinischen oder chirurgischen Eingriffs, um obige Ereignisse zu verhindern

Darüber hinaus wurden auch sekundäre Neoplasien als SUE gewertet.

Das Studienzentrum CHV berichtete auftretende SUE zwar für beide Studienarme, jedoch wurde eine Kausalität nur im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm erfasst. Aufgrund dieser methodischen Unzulänglichkeiten entschied sich Pfizer im Rahmen der retrospektiven Berichterstattung für eine Überprüfung aller Quelldokumente. Hierzu überprüfte und bewertete Pfizer jedes berichtete SUE, um sicherzustellen, dass die SUE hinsichtlich der Kausalität in beiden Behandlungsarmen einheitlich beurteilt worden sind.

Zur Darstellung der Nebenwirkungen wurde im Dossier zwischen der Gesamtrate der UE, der Gesamtrate der SUE, der UE von Grad 3 oder höher gemäß der CTCAE, der UE, die zum Therapieabbruch führen, und der UE von besonderem Interesse differenziert. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll präspezifizierten UE sowie anhand einer gesonderten Auswahl im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung (Tabelle 4-5). Da die mittlere Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen fast identisch war (Tabelle 4-14, Tabelle 4-15), ist ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile von Intervention und Kontrolle anhand dichotomer Analysen ausreichend und es werden keine Expositionszeit-adjustierungen oder *Time to Event*-Analysen benötigt. Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis des Datenschnitts 01.11.2013.

### *Validität*

Die retrospektive Analyse der Nebenwirkungen erfolgte gemäß GCP für jede Behandlungsgruppe separat mittels MedDRA (Version 3.0). Die Darstellung gemäß standardisierter MedDRA-Terminologie entspricht internationalen Standards und ist daher als valide anzusehen.

### *Patientenrelevanz*

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Die Berücksichtigung von UE dient der Gesamtschau von Nutzen- und Schadensaspekten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Die Verringerung von therapiebedingten Nebenwirkungen bewirkt im Allgemeinen eine Verminderung der Morbidität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität (30). SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  werden im Rahmen der Nutzenbewertung als gleichwertig in Bezug auf schwerwiegende Symptome bewertet. Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (30).

### **Auswertung der Endpunkte**

Eine Übermittlung der Patientendaten vom Studienzentrum CHV an Pfizer fand gemäß GCP nur für Patienten statt, für die eine Dokumentation der Einverständniserklärung vorhanden war. Für neun Patientenakten lag im Rahmen der Datenübertragung keine Einverständniserklärung vor. Die in der Studienpublikation analysierte Studienpopulation von 280 Patienten reduzierte sich somit nach Übernahme der Daten durch Pfizer auf 271 Patienten (Interventionsarm: -5; Kontrollarm: -4). Diese 271 Patienten sind Grundlage der im Dossier dargestellten Wirksamkeits- (mITT-Population) und Sicherheitsanalysen (*As Treated*-Population).

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701 gemäß statistischem Analyseplan (SAP) basierend auf der modifizierten ITT-Population (mITT-Population). Die mITT-Population berücksichtigt alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Die Patienten in der mITT-Population wurden ihrer randomisierten Studienmedikation entsprechend ausgewertet, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten. Patienten, die sich einer SZT unterzogen, wurden in die mITT-Population eingeschlossen (Interventionsarm: 135 Patienten, Kontrollarm: 136 Patienten).

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *As Treated*-Population (44). Die *As Treated*-Population berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Patienten wurden gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet (Interventionsarm: 131 Patienten, Kontrollarm: 137 Patienten).

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

#### Dichotome Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind, sowie die Anzahl und den Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Ein 95 %-KI wird auf Basis der *Clopper-Pearson*-Methode berechnet. Der Behandlungseffekt wird durch das *Odds Ratio* (OR) basierend auf Gart (26), das Relative Risiko (RR) basierend auf Chan und Zhang (9) und die Risikodifferenz (RD) basierend auf Santner und Snell (49) mit jeweiligem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Das statistische Programm (Proc FREQ), welches ursprünglich zur Berechnung des OR und der RD für den CSR verwendet wurde, lieferte keine p-Werte. Im Rahmen der für das Dossier durchgeführten Nachberechnungen wurden deshalb alternative Programme (StaXact/Proc BINOMIAL) verwendet, um die im CSR angegebenen Werte für OR und RD zu reproduzieren und zusätzlich entsprechende p-Werte gemäß Verfo zu ermitteln. Die Santner und Snell-Methodik, die im CSR für die Berechnung der RD verwendet worden ist, konnte jedoch nicht in Proc BINOMIAL implementiert werden, da sie im Vergleich zum CSR leicht abweichende RD-Werte geliefert hätte. Folglich wird der p-Wert in den Ergebnistabellen als nicht berechenbar (n. b.) angegeben.

#### Time to Event-Endpunkte

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Der dazugehörige p-Wert wurde nach der *Wald*-Methode bestimmt. Der Behandlungseffekt wird als *Hazard Ratio* (HR) mit 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben (*Cox Proportional Hazard*-Modell, unstratifiziert). Als Testverfahren zur Bestimmung der p-Werte kommt der *Log-Rank*-Test zur Anwendung (zweiseitig, unstratifiziert). Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung werden Kaplan-Meier-Kurven stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.



#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

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

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 berichtet, wurden die *Time to Event*-Analysen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Dies betraf die Endpunkte ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben. Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt 30.04.2013 betrachtet. Im Ergebnisteil sind die entsprechenden Analysen als „maßgebliche Analysen“ gekennzeichnet und werden alleinig zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Darüber hinaus wurde eine weitere Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt sollte die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen (primäres Studienende) erreicht sein. Die Auswertung basierend auf dem Datenschnitt 01.08.2011 ist im Ergebnisteil als „supportive Analyse“ gekennzeichnet und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als ergänzende Analyse verstanden, um den Behandlungseffekt über unterschiedliche Analysezeitpunkte auf das ereignisfreie Überleben zu prüfen. Die supportive Analyse wird weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen noch werden Subgruppenanalysen für diese Analyse durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Es wurden Interaktionstests für definierte Subgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Belege ( $p < 0,05$ ) auf eine Effektmodifikation gibt (30).

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

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter ( $< 60/\geq 60$  Jahre)
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) (0 und  $1/\geq 2$ )
- ELN-Risikoklassifizierung (günstig/intermediär/ungünstig)

Auf eine Subgruppenanalyse zu Zentrums-/Ländereffekten wurde verzichtet, da die Studie ALFA-0701 nur in Frankreich stattgefunden hat und bei Randomisierung nach Studienzentren stratifiziert worden ist.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen Alter, ECOG PS und ELN-Risikoklassifizierung begründet.

### **Alter**

Die Therapieentscheidung bei der Behandlung der AML wird maßgeblich von der generellen physiologischen Allgemeinverfassung des Patienten beeinflusst (3, 14, 15, 25, 28). Diese kann mit dem Alter einhergehen. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde bei 60 Jahren gesetzt ( $< 60$  Jahre vs.  $\geq 60$  Jahre). Der zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien herangezogene Trennwert entspricht den bis 2010 gültigen Leitlinien und in der Literatur üblichen Kategorisierungen (14). Neuere Leitlinien haben diesen Trennpunkt zu 60 bis 65 Jahre leicht modifiziert (14). Im klinischen Alltag wird jedoch in den letzten Jahren – gemäß ELN-Leitlinie – zunehmend altersunabhängig und anhand biologischer Parameter entschieden, ob ein Patient für eine intensivierte Chemotherapie geeignet ist (15, 28). Zur näherungsweisen Unterscheidung von älteren und jüngeren Patienten ist der Trennpunkt von 60 Jahre daher geeignet.

### **ECOG PS**

Der ECOG PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Er ist ein wichtiges Kriterium, um in fitte und weniger fitte Patienten zu unterteilen. Basierend auf dieser Einschätzung wird – gemäß ELN Leitlinie – das Therapie-regime festgelegt (14, 15). In der ALFA-0701-Studie wurde eine Kategorisierung in 0 und 1 versus  $\geq 2$  vorgenommen und unterteilt die Studienpopulation somit in fitte versus unfitte Patienten.

### **ELN-Risikoklassifizierung**

Die Kategorisierung für die Subgruppenanalyse nach ELN-Klassifizierung erfolgte gemäß aktueller Leitlinien in günstig, intermediär und ungünstig (15).

### Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

Die Subgruppenanalysen wurden für dichotome Endpunkte anhand eines generalisierten linearen Modells (*Generalized Estimating Equations* für binomiale Verteilungen mit *log-Link*) und für *Time to Event*-Analysen mittels des *Cox Proportional Hazard*-Modells berechnet. Der p-Wert des Interaktionstests wurde durch einen zweiseitigen *Wald-Chi<sup>2</sup>*-Test, basierend auf den entsprechenden statistischen Modellen, berechnet.

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

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

| Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet [ja/nein] | Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungsarmen in Subgruppen signifikant [ja/nein] | Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Gemtuzumab Ozogamicin durch den Effektmodifikator [ja/nein] |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nein                                                      | ja                                                                                        | ja                                                                                                                 |
| nein                                                      | nein                                                                                      | nein                                                                                                               |
| ja                                                        | -                                                                                         | nein                                                                                                               |

Darüber hinaus wurden bei nicht gleichgerichteten Effekten der Grad der Nicht-Gleichgerichtetheit anhand der Effektschätzer sowie die medizinische und statistische Plausibilität für die Bewertung der möglichen Effektmodifikation hinzugezogen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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



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

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer             | Therapiearme                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701 (WS936568, MyloFrance 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ja                         | ja <sup>a</sup>   | abgeschlossen                              | ca. 5 Jahre <sup>b</sup> | Interventionsarm:<br>GO + DNR + AraC<br>Kontrollarm:<br>DNR + AraC |
| <p>a: Es handelt sich bei der ALFA-0701 um eine von der ALFA initiierte Studie (IIR). Die Studie wurde vollständig von der ALFA-Studiengruppe geplant und durchgeführt. Das Studienzentrum CHV fungierte als Sponsor und hatte mit der Sammlung der Daten eine verwaltende Funktion inne. Das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 von Pfizer akquiriert wurde, unterstützte die Studie durch Bereitstellung der Studienmedikation. Pfizer erwarb im März 2013 die Exklusivrechte der ALFA-0701-Studiendaten und gleichzeitig das Recht die Daten für potenzielle Zulassungszwecke zu verwenden.</p> <p>b: Die Rekrutierungsphase dauerte 3 Jahre. Die Nachbeobachtung erfolgte für 2 Jahre nach Studieneinschluss des letzten Patienten.</p> <p>ALFA: Acute Leukemia French Association; AraC: Cytarabin; CHV: Centre Hospitalier de Versailles; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IIR: Investigator-Initiated Research</p> |                            |                   |                                            |                          |                                                                    |

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

Stand der Information: 04.06.2018

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

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

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

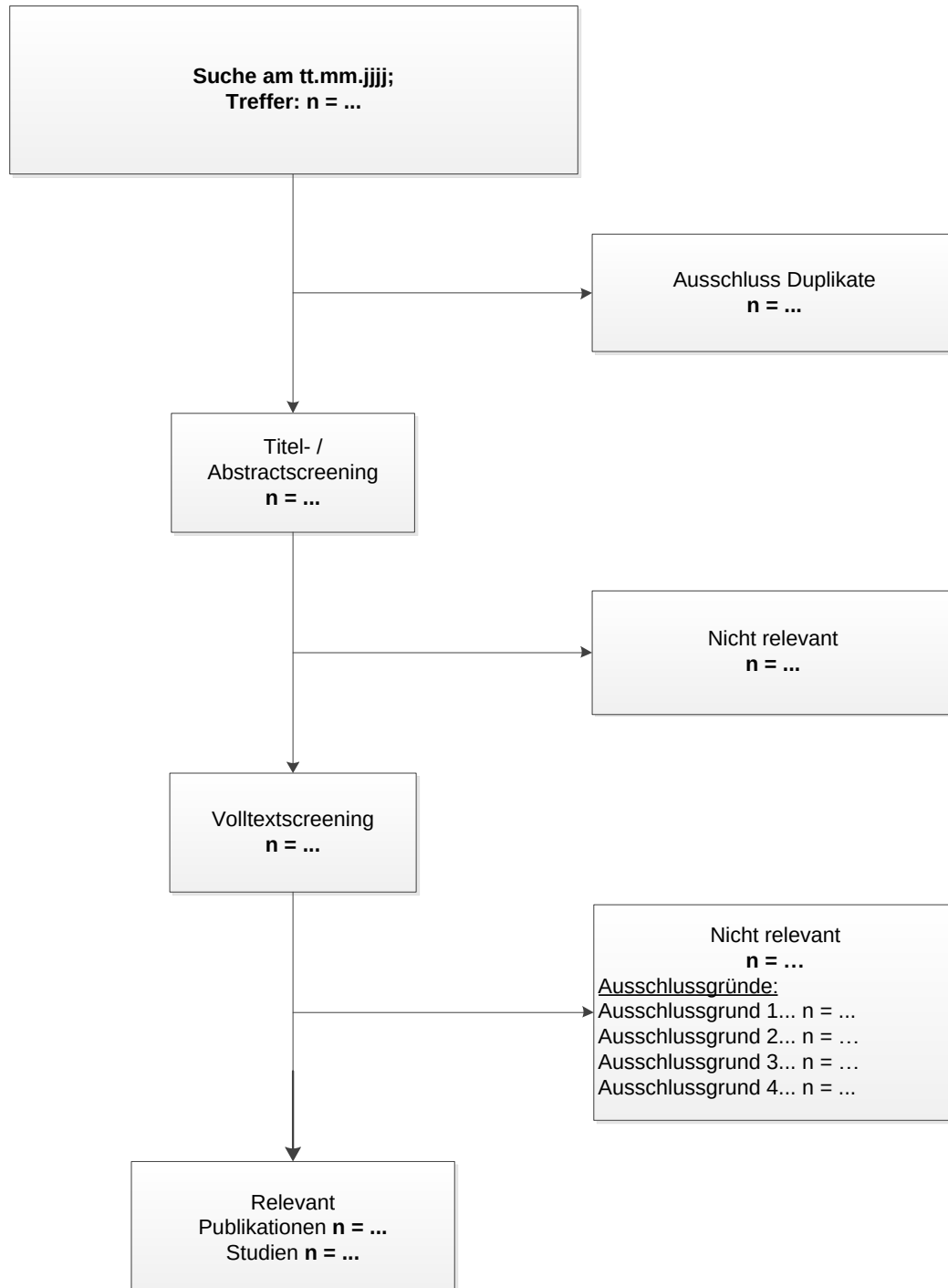
**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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



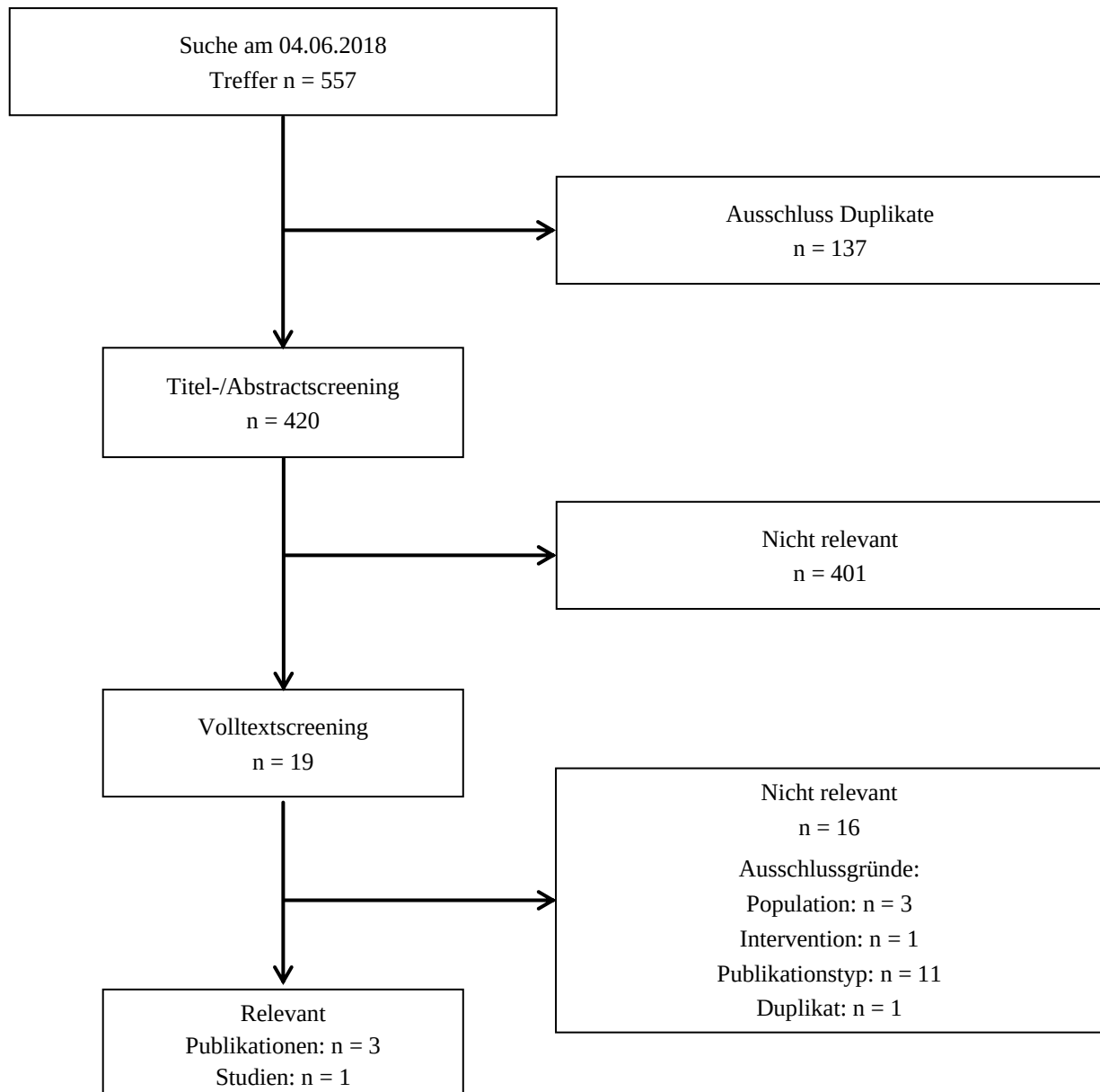


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 04.06.2018 statt und erzielte insgesamt 557 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 137) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 420 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurden drei Publikationen (eine Studie) als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Publikation der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701 [„*Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study*“ (7)] sowie um zwei weitere Publikationen, die Analysen der ALFA-0701-Studienpopulation enthalten [„*Clinical impact of gene mutations and lesions detected by SNP-array karyotyping in acute myeloid leukemia patients in the context of gemtuzumab ozogamicin treatment: results of the ALFA-0701 trial*“ (48); „*MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin*“ (33)].

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

Im August 2018 ist eine weitere Publikation zur ALFA-0701-Studie erschienen [„*Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial*“ (34)], die ein Update zu den finalen Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen enthält. Aufgrund des Suchzeitpunktes am 04.06.2018 wurde diese Publikation in der systematischen Literaturrecherche nicht identifiziert, jedoch aufgrund der Kenntnis Pfizers über die Veröffentlichung in Tabelle 4-11 ergänzt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                              | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ALFA-0701 (WS936568, MyloFrance 3)                                                                                                                  | clinicaltrials.gov (1)<br>EU-CTR (8)                                                   | ja                                                                                | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                                        |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.06.2018.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>  |                                                 |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |
| <b>placebokontrolliert</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                               | -                                         | -                        | -                                | -                                               | -                             |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |
| ALFA-0701 (WS936568, MyloFrance 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ja                                                              | ja <sup>e</sup>                           | ja <sup>e</sup>          | ja (44)                          | ja (1, 8)                                       | ja (7, 33, 34, 48)            |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.4 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (auf Basis der Zulassungsstudie) nachzuweisen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde nicht bestimmt, da die Bewertung <i>per definitionem</i> auf der Zulassungsstudie beruht. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).</p> <p>e: Es handelt sich bei der ALFA-0701 um eine von der ALFA initiierte Studie (IIR). Die Studie wurde vollständig von der ALFA-Studiengruppe geplant und durchgeführt. Das Studienzentrum CHV fungierte als Sponsor und hatte mit der Sammlung der Daten eine verwaltende Funktion inne. Das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 von Pfizer akquiriert wurde, unterstützte die Studie durch Bereitstellung der Studienmedikation. Pfizer erwarb im März 2013 die Exklusivrechte der ALFA-0701-Studiendaten und gleichzeitig das Recht die Daten für potenzielle Zulassungszwecke zu verwenden.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                  |                                                 |                               |

#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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



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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.>             | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>                                      | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)                                                                                                                                                                                 | Studiendauer<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                                           | Primärer<br>Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701<br>(WS936568,<br>MyloFrance 3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RCT, offen, parallel,<br>multizentrisch<br>innerhalb<br>Frankreichs,<br>aktivkontrolliert,<br>Phase-III-Studie | Erwachsene<br>(50 - 70 Jahre),<br>Patienten mit<br>nicht vorbehandelter,<br>neu diagnostizierter<br>AML | <u>mITT (maßgebliche<br/>Analyse vom<br/>30.04.2013):</u><br>GO + DNR + AraC<br>(n = 135)<br>DNR + AraC<br>(n = 136)<br><u>mITT (supportive<br/>Analyse vom<br/>01.08.2011):</u><br>GO + DNR + AraC<br>(n = 135)<br>DNR + AraC<br>(n = 136) | <u>Screening:</u><br>Dauer n. a.<br><u>Behandlung:</u><br>Im Interventionsarm<br>bis zu 22 Wochen, im<br>Kontrollarm bis zu<br>19 Wochen<br><u>Nachbeobachtung:</u><br>Individuell; bis<br>2 Jahre nach<br>Randomisierung des<br>letzten Patienten | <u>Ort:</u><br>26 Studienzentren in<br>Frankreich<br><u>Studienhorizont:</u><br>2 Jahre nach<br>Randomisierung des<br>letzten Patienten<br><u>Primäres<br/>Studienende:</u><br>01.08.2011<br><u>Studienende:</u><br>01.11.2013 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Ereignisfreies<br>Überleben<br><u>Patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Rezidivfreies<br/>Überleben</li> <li>• Hämatologisches<br/>Ansprechen</li> <li>• Nebenwirkungen<br/>unterteilt nach<br/>Gesamtrate UE,<br/>Gesamtrate SUE,<br/>UE mit<br/>CTCAE-Grad<br/>≥ 3, UE, die zum<br/>Therapieabbruch<br/>führen und UE<br/>von besonderem<br/>Interesse</li> </ul> |
| AML: Akute myeloische Leukämie; AraC: Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IIR: Investigator-Initiated Research; Inkl.: Inklusive; mITT: Modifizierte Intention to Treat; n. a.: Nicht angegeben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                                                                                                                |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

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

| Studie                                | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vorbehandlung, Behandlungsphase, Nachbeobachtungsphase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701<br>(WS936568, MyloFrance 3) | <p>Interventions- und Kontrollarm unterscheiden sich lediglich in der zusätzlichen Gabe von GO im Interventionsarm.</p> <p><u>1. Induktionszyklus:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GO: Infusion von 3 mg/m<sup>2</sup> KOF (max 5 mg) (Tag 1, 4, 7)</li> <li>DNR: Infusion von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 bis 3)</li> <li>AraC: Infusion von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 bis 7)</li> </ul> <p><u>2. Induktionszyklus (ohne GO):</u><br/>Bei &gt; 5 % oder &gt; 10 % (je nach Protokoll-Amendment) leukämischen Blasten an Tag 15:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: Infusion von 35 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 und 3)</li> <li>AraC: Infusion von 1 g/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 und 3, alle 12 Stunden)</li> </ul> <p>Im Falle einer Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min wurde kein AraC verabreicht.</p> <p><u>Salvage-Therapie</u><br/>Am Ende der Induktion für Patienten mit ECOG PS &lt; 3, mit Kreatinin-Clearance &gt; 30 ml/min, ohne 2. Induktionszyklus an Tag 15 und ohne CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idarubicin: 12 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 und 2)</li> <li>AraC: 1 g/m<sup>2</sup> KOF × 2/Tag (Tag 1 bis 4)</li> <li>G-CSF ab Tag 6</li> </ul> <p><u>1. Konsolidierungszyklus:</u><br/>Patienten, die nach Induktion (einschließlich 2. Induktion oder Salvage-Zyklus) eine CR/CRp erzielten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GO: Infusion von 3 mg/m<sup>2</sup> KOF (max 5 mg) (Tag 1)</li> <li>DNR: Infusion von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1)</li> <li>AraC: Infusion von 1 g/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 bis 4, alle 12 Stunden)</li> </ul> | <p><u>Vorbehandlung</u><br/>Vorbehandlungen wurden nicht routinemäßig im eCRF dokumentiert.</p> <p><u>Behandlungsphase</u><br/>Begleitende Medikationen während der Behandlungsphasen wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung berichtet. Hierzu zählten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF (Beschleunigung der hämatologischen Erholung)</li> <li>Kortikosteroide (Prophylaxe für GO-Infusion)</li> <li>Antibiotika (bei schweren Infektionen)</li> <li>Medikamente zur Behandlung von Herz- oder Lebererkrankungen</li> </ul> <p><u>Nachbeobachtungsphase</u><br/>Therapien in der Nachbeobachtungsphase, einschließlich SZT, wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung berichtet.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vorbehandlung, Behandlungsphase, Nachbeobachtungsphase |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <u>2. Konsolidierungszyklus:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>GO: Infusion von 3 mg/m<sup>2</sup> KOF (max 5 mg) (Tag 1)</li> <li>DNR: Infusion von 60 mg/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 und 2)</li> <li>AraC: Infusion von 1 g/m<sup>2</sup> KOF (Tag 1 bis 4, alle 12 Stunden)</li> </ul> <u>Allogene SZT</u><br>Im Rahmen des Studienprotokolls bestand die Option, dass Patienten mit CR/CRp für eine allogene SZT in Betracht gezogen wurden, und zwar frühestens nach Durchlaufen eines Induktionszyklus im GO- oder Kontrollarm und in Abhängigkeit weiterer Kriterien. |                                                        |
| AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> ); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DNR: Daunorubicin; eCRF: Elektronischer Prüfbogen ( <i>Electronic Case Report Form</i> ); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KOF: Körperoberfläche; max: Maximum; SZT: Stammzelltransplantation |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                        |

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation (mITT) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientencharakteristika                         | GO + DNR + AraC<br>N = 135 | DNR + AraC<br>N = 136 |
|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Demografische Charakteristika<sup>a</sup></b> |                            |                       |
| <b>Geschlecht [n (%)]</b>                        |                            |                       |
| männlich                                         | 74 (54,8)                  | 60 (44,1)             |
| weiblich                                         | 61 (45,2)                  | 76 (55,9)             |
| <b>Alter (Jahre)</b>                             |                            |                       |
| Mittelwert (SD)                                  | 62,1 (5,02)                | 60,8 (5,39)           |
| Median (Min - Max)                               | 62,0 (50 - 70)             | 61,0 (50 - 70)        |
| <b>Altersgruppe [n (%)]</b>                      |                            |                       |
| < 60 Jahre                                       | 38 (28,1)                  | 52 (38,2)             |
| ≥ 60 Jahre                                       | 97 (71,9)                  | 84 (61,8)             |

| Patientencharakteristika                               | GO + DNR + AraC<br>N = 135 | DNR + AraC<br>N = 136 |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>           |                            |                       |
| <b>ECOG PS [n (%)]</b>                                 |                            |                       |
| 0                                                      | 48 (35,6)                  | 52 (38,2)             |
| 1                                                      | 73 (54,1)                  | 65 (47,8)             |
| 2                                                      | 13 (9,6)                   | 17 (12,5)             |
| 3                                                      | 1 (0,7)                    | 1 (0,7)               |
| 4                                                      | 0                          | 0                     |
| fehlend                                                | 0                          | 1 (0,7)               |
| <b>ECOG PS (Gruppierung)</b>                           |                            |                       |
| 0 - 1                                                  | 121 (89,6)                 | 117 (86,0)            |
| ≥ 2                                                    | 14 (10,4)                  | 18 (13,2)             |
| fehlend                                                | 0                          | 1 (0,7)               |
| <b>Anzahl weißer Blutkörperchen (10<sup>9</sup>/l)</b> |                            |                       |
| N <sup>b</sup>                                         | 134                        | 135                   |
| Mittelwert (SD)                                        | 19,66 (31,232)             | 16,69 (29,407)        |
| Median (Min - Max)                                     | 5,77 (0,5 - 151,0)         | 4,10 (0,4 - 180,5)    |
| <b>CD33-positive Zellen</b>                            |                            |                       |
| N <sup>b</sup>                                         | 100                        | 94                    |
| Mittelwert (SD)                                        | 70,466 (33,3957)           | 70,846 (34,2124)      |
| Median (Min - Max)                                     | 87,475 (0,12 - 99,93)      | 87,825 (0,02 - 99,99) |
| <b>Zytogenetik nach CHV [n (%)]</b>                    |                            |                       |
| günstig                                                | 3 (2,2)                    | 6 (4,4)               |
| intermediär                                            | 91 (67,4)                  | 89 (65,4)             |
| ungünstig                                              | 27 (20,0)                  | 30 (22,1)             |
| unbekannt                                              | 14 (10,4)                  | 11 (8,1)              |
| <b>Genotypkategorie nach CHV [n (%)]</b>               |                            |                       |
| günstig                                                | 27 (20,0)                  | 24 (17,6)             |
| ungünstig                                              | 44 (32,6)                  | 40 (29,4)             |
| unbekannt                                              | 2 (1,5)                    | 11 (8,1)              |
| fehlend                                                | 62 (45,9)                  | 61 (44,9)             |
| <b>ELN-Risikoklassifizierung [n (%)]</b>               |                            |                       |
| günstig                                                | 27 (20,0)                  | 26 (19,1)             |
| intermediär                                            | 59 (43,7)                  | 65 (47,8)             |
| ungünstig                                              | 37 (27,4)                  | 36 (26,5)             |
| günstig/intermediär                                    | 86 (63,7)                  | 91 (66,9)             |
| unbekannt                                              | 12 (8,9)                   | 9 (6,6)               |

| Patientencharakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | GO + DNR + AraC<br>N = 135 | DNR + AraC<br>N = 136 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b><i>NPM1</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                       |
| mutiert (positiv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 35 (25,9)                  | 33 (24,3)             |
| Wildtyp (negativ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 37 (27,4)                  | 33 (24,3)             |
| unbekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (0,7)                    | 9 (6,6)               |
| fehlend/anormaler Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 62 (45,9)                  | 61 (44,9)             |
| <b><i>FLT3</i>-ITD-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |                       |
| positiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 16 (11,9)                  | 16 (11,8)             |
| negativ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 56 (41,5)                  | 51 (37,5)             |
| unbekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 (0,7)                    | 8 (5,9)               |
| fehlend/anormaler Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 62 (45,9)                  | 61 (44,9)             |
| <b><i>CEBPA</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                       |
| mutiert (positiv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (3,7)                    | 6 (4,4)               |
| Wildtyp (negativ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 65 (48,1)                  | 55 (40,4)             |
| unbekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (2,2)                    | 14 (10,3)             |
| fehlend/anormaler Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 62 (45,9)                  | 61 (44,9)             |
| <b>Mittlere Behandlungsdauer (<i>As Treated</i>-Population)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                            |                       |
| <b>Insgesamt<sup>d</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                       |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 131                        | 137                   |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 12,14 (0,6 - 22,1)         | 11,71 (0,3 - 19,0)    |
| <b>Induktion<sup>e</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                       |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 131                        | 137                   |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6,00 (0,6 - 13,9)          | 5,86 (0,3 - 15,1)     |
| <b>Konsolidierung<sup>f</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                            |                       |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 97                         | 97                    |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6,57 (0,6 - 13,6)          | 6,50 (0,7 - 10,1)     |
| <p>Quelle: (44)</p> <p>a: Die Studie ALFA-0701 wurde ausschließlich in Frankreich durchgeführt. Da die Einverständniserklärung zur Studie ALFA-0701 eine Erfassung der Ethnizität nicht abgebildet hat, wurden hierzu weder Daten erhoben noch ausgewertet.</p> <p>b: Reduktion der analysierten Patientenzahl aufgrund fehlender Daten.</p> <p>c: Die Auswertung basiert auf der <i>As Treated</i>-Population [N (GO + DNR + AraC): 131; N (DNR + AraC): 137]. Im Interventionsarm mussten von den 135 Patienten der mITT-Population vier Patienten ausgeschlossen werden [1 × Nichteignung wegen Hepatitis B, 3 × kein GO erhalten (1 × anormale Leberfunktion, 1 × unbekanntes Eignungskriterium nicht erfüllt, 1 × Patient verstarb)]. Im Kontrollarm wurden von den 136 Patienten der mITT-Population zwei Patienten wegen Nichteignung (1 × Speiseröhrenkrebs, 1 × verstorben) ausgeschlossen. Dafür wurden die drei Patienten aus dem Interventionsarm, die kein GO erhalten hatten, dem Kontrollarm hinzugerechnet.</p> <p>d: Mittlere Behandlungsdauer insgesamt, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis jeder Studienmedikation (unter Ausschluss einer SZT). Die letzte Dosis der Studienbehandlung schloss auch Idarubicin (Teil der <i>Salvage</i>-Therapie) ein.</p> <p>e: Mittlere Behandlungsdauer der Induktion, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis der Induktion bis zum Zeitpunkt des Beginns der Konsolidierung oder der letzten Dosis der Induktion + 1, falls keine Konsolidierung, einschließlich erneuter Induktion oder <i>Salvage</i>-Behandlung, erfolgte.</p> |                            |                       |

| Patientencharakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | GO + DNR + AraC<br>N = 135 | DNR + AraC<br>N = 136 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| f: Mittlere Behandlungsdauer der Konsolidierung, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis der Konsolidierung 1 bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis der Konsolidierung 2.<br>AraC: Cytarabin; CD: Cluster of Differentiation; CEBPA: CCAAT/Enhancer-binding Protein Alpha (Gen); CHV: Centre Hospitalier de Versailles; DNR: Daunorubicin; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ELN: European LeukemiaNet; FLT3: FMS-Like Tyrosine Kinase-3 (Gen); GO: Gemtuzumab Ozogamicin; ITD: Interne Tandemduplication; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte Intention to Treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NPM1: Nucleophosmin-1 (Gen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung |                            |                       |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Patienten mit CR/CRp (*Independent Review*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientencharakteristika                               | GO + DNR + AraC<br>N = 100 | DNR + AraC<br>N = 96 |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>Demografische Charakteristika<sup>a</sup></b>       |                            |                      |
| <b>Geschlecht [n (%)]</b>                              |                            |                      |
| männlich                                               | 54 (54,0)                  | 39 (40,6)            |
| weiblich                                               | 46 (46,0)                  | 57 (59,4)            |
| <b>Alter (Jahre)</b>                                   |                            |                      |
| Mittelwert (SD)                                        | 61,9 (5,11)                | 60,3 (5,45)          |
| Median (Min - Max)                                     | 62,0 (50 - 70)             | 61,0 (50 - 70)       |
| <b>Altersgruppe [n (%)]</b>                            |                            |                      |
| < 60 Jahre                                             | 32 (32,0)                  | 40 (41,7)            |
| ≥ 60 Jahre                                             | 68 (68,0)                  | 56 (58,3)            |
| <b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>           |                            |                      |
| <b>ECOG PS [n (%)]</b>                                 |                            |                      |
| 0                                                      | 39 (39,0)                  | 34 (35,4)            |
| 1                                                      | 50 (50,0)                  | 51 (53,1)            |
| 2                                                      | 11 (11,0)                  | 11 (11,5)            |
| 3                                                      | 0                          | 0                    |
| 4                                                      | 0                          | 0                    |
| fehlend                                                | 0                          | 0                    |
| <b>ECOG PS (Gruppierung)</b>                           |                            |                      |
| 0 - 1                                                  | 89 (89,0)                  | 85 (88,5)            |
| ≥ 2                                                    | 11 (11,0)                  | 11 (11,5)            |
| fehlend                                                | 0                          | 0                    |
| <b>Anzahl weißer Blutkörperchen (10<sup>9</sup>/l)</b> |                            |                      |
| N <sup>b</sup>                                         | 100                        | 96                   |
| Mittelwert (SD)                                        | 19,14 (31,308)             | 16,42 (26,721)       |
| Median (Min - Max)                                     | 5,35 (0,7 - 151,0)         | 3,85 (0,4 - 145,0)   |

| Patientencharakteristika                                             | GO + DNR + AraC<br>N = 100 | DNR + AraC<br>N = 96  |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| <b>CD33-positive Zellen</b>                                          |                            |                       |
| N <sup>b</sup>                                                       | 77                         | 67                    |
| Mittelwert (SD)                                                      | 70,899 (34,7986)           | 76,549 (31,2753)      |
| Median (Min - Max)                                                   | 90,200 (0,12 - 99,93)      | 91,560 (0,02 - 99,99) |
| <b>Zytogenetik nach CHV [n (%)]</b>                                  |                            |                       |
| günstig                                                              | 2 (2,0)                    | 5 (5,2)               |
| intermediär                                                          | 74 (74,0)                  | 69 (71,9)             |
| ungünstig                                                            | 14 (14,0)                  | 15 (15,6)             |
| unbekannt                                                            | 10 (10,0)                  | 7 (7,3)               |
| <b>Genotypkategorie nach CHV [n (%)]</b>                             |                            |                       |
| günstig                                                              | 24 (24,0)                  | 21 (21,9)             |
| ungünstig                                                            | 37 (37,0)                  | 34 (35,4)             |
| unbekannt                                                            | 1 (1,0)                    | 5 (5,2)               |
| fehlend                                                              | 38 (38,0)                  | 36 (37,5)             |
| <b>ELN-Risikoklassifizierung: n (%)</b>                              |                            |                       |
| günstig                                                              | 24 (24,0)                  | 22 (22,9)             |
| intermediär                                                          | 47 (47,0)                  | 50 (52,1)             |
| ungünstig                                                            | 21 (21,0)                  | 19 (19,8)             |
| günstig/intermediär                                                  | 71 (71,0)                  | 72 (75,0)             |
| unbekannt                                                            | 8 (8,0)                    | 5 (5,2)               |
| <b><i>NPM1</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b>     |                            |                       |
| mutiert (positiv)                                                    | 32 (32,0)                  | 30 (31,3)             |
| Wildtyp (negativ)                                                    | 30 (30,0)                  | 26 (27,1)             |
| unbekannt                                                            | 0                          | 4 (4,2)               |
| fehlend (anormaler Karyotyp)                                         | 38 (38,0)                  | 36 (37,5)             |
| <b><i>FLT3</i>-ITD-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b> |                            |                       |
| positiv                                                              | 15 (15,0)                  | 16 (16,7)             |
| negativ                                                              | 47 (47,0)                  | 41 (42,7)             |
| unbekannt                                                            | 0                          | 3 (3,1)               |
| fehlend/anormaler Karyotyp                                           | 38 (38,0)                  | 36 (37,5)             |

| Patientencharakteristika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | GO + DNR + AraC<br>N = 100 | DNR + AraC<br>N = 96 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>CEBPA-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp [n (%)]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                      |
| mutiert (positiv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 4 (4,0)                    | 6 (6,3)              |
| Wildtyp (negativ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 56 (56,0)                  | 47 (49,0)            |
| unbekannt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2 (2,0)                    | 7 (7,3)              |
| fehlend/anormaler Karyotyp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 38 (38,0)                  | 36 (37,5)            |
| <b>Mittlere Behandlungsdauer (As Treated-Population)<sup>c</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                            |                      |
| <b>Insgesamt<sup>d</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                      |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 99                         | 97                   |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12,71 (1,0 - 21,7)         | 12,43 (0,7 - 19,0)   |
| <b>Induktion<sup>e</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                            |                      |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 99                         | 97                   |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6,14 (1,0 - 13,9)          | 6,00 (0,7 - 12,3)    |
| <b>Konsolidierung<sup>f</sup> (Wochen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                      |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 89                         | 89                   |
| Median (Min - Max)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 6,57 (0,6 - 13,6)          | 6,57 (0,7 - 10,1)    |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>a: Die Studie ALFA-0701 wurde ausschließlich in Frankreich durchgeführt. Da die Einverständniserklärung zur Studie ALFA-0701 eine Erfassung der Ethnizität nicht abgebildet hat, wurden hierzu weder Daten erhoben noch ausgewertet.</p> <p>b: Reduktion der analysierten Patientenzahl aufgrund fehlender Daten.</p> <p>c: Die Auswertung basiert auf der As Treated-Population [N (GO + DNR + AraC): 131; N (DNR + AraC): 137], von der lediglich die Patienten mit CR/CRp betrachtet wurden.</p> <p>d: Mittlere Behandlungsdauer insgesamt, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis jeder Studienmedikation (unter Ausschluss einer SZT).</p> <p>e: Mittlere Behandlungsdauer der Induktion, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis der Induktion bis zum Zeitpunkt des Beginns der Konsolidierung oder der letzten Dosis der Induktion + 1, einschließlich erneuter Induktion oder <i>Salvage</i>-Behandlung.</p> <p>f: Mittlere Behandlungsdauer der Konsolidierung, definiert als Zeitpunkt von der ersten Dosis der Konsolidierung 1 bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis der Konsolidierung 2.</p> <p>AraC: Cytarabin; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; CEBPA: <i>CCAAT/Enhancer-binding Protein Alpha</i> (Gen); CHV: <i>Centre Hospitalier de Versailles</i>; CR: <i>Komplette Remission (Complete Remission)</i>; CRp: <i>Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie</i>; DNR: Daunorubicin; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; FLT3: <i>FMS-Like Tyrosine Kinase-3</i> (Gen); GO: Gemtuzumab Ozogamicin; ITD: <i>Interne Tandemduplication</i>; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: <i>Modifizierte Intention to Treat</i>; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; NPM1: <i>Nucleophosmin-1</i> (Gen); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p> |                            |                      |



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

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

### Studiendesign

Die ALFA-0701-Studie ist eine offene, randomisierte, kontrollierte und in Frankreich multizentrisch durchgeführte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Daunorubicin und Cytarabin bei der AML-Behandlung untersucht wurde. Diese von der ALFA initiierte Studie (IIR) ist abgeschlossen (Studienende: 01.11.2013).

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten dem Interventionsarm (Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin) oder dem Kontrollarm (Daunorubicin + Cytarabin) in 4-er Blöcken in einem Verhältnis von 1:1 zugeteilt. Die Zuteilung der Patienten auf die Studienarme erfolgte verdeckt mittels Randomisierung anhand einer computergenerierten Sequenz. Die Randomisierung wurde zentral von der Abteilung für Biostatistik und Informationstechnologie des Krankenhauses *Hôpital Saint Louis*, Paris, und stratifiziert nach Behandlungszentrum durchgeführt.

Die Therapie begann mit einem Standard-Induktionszyklus nach dem 3+7-Schema. Das Behandlungsschema umfasste die dreitägige Gabe von Daunorubicin [ $60 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF)], gefolgt von einer siebentägigen Verabreichung von Cytarabin ( $200 \text{ mg/m}^2$  KOF). Patienten im Interventionsarm erhielten außerdem eine Infusion mit Gemtuzumab Ozogamicin ( $3 \text{ mg/m}^2$  KOF) an Tag 1, 4 und 7. Ein zweiter Induktionszyklus, jedoch ohne Gemtuzumab Ozogamicin, konnte für Patienten beider Behandlungsarme in Betracht gezogen werden, wenn mehr als 5 % (oder 10 %, je nach Protokoll-Amendment) leukämischer Blasten im Knochenmark vorlagen. Falls kein zweiter Induktionszyklus durchlaufen wurde und keine CR nach dem ersten Induktionszyklus erzielt worden war, eigneten sich Patienten mit ECOG PS < 3 und Kreatinin-Clearance > 30 ml/min für einen *Salvage*-Zyklus. Dieser sah die Gabe von Idarubicin ( $12 \text{ mg/m}^2$  KOF) an Tag 1 und 2 und die Gabe von Cytarabin ( $1 \text{ g/m}^2$  KOF  $\times$  2/Tag) an Tag 1 bis 4 vor. Patienten, die weder auf den Induktionszyklus noch die *Salvage*-Therapie ansprachen, brachen die Einnahme der Studienmedikation ab. Konnte nach Induktions- oder *Salvage*-Therapie eine CR/CRp erreicht werden, erhielten die Patienten, je nach Behandlungsarm mit oder ohne Gemtuzumab Ozogamicin, zwei Konsolidierungszyklen im 3+7-Schema (Gemtuzumab Ozogamicin:  $3 \text{ mg/m}^2$  KOF an Tag 1, Daunorubicin:  $60 \text{ mg/m}^2$  KOF an Tag 1 in der 1. Konsolidierung und an Tag 1 und 2 in der 2. Konsolidierung, Cytarabin:  $1 \text{ g/m}^2$  KOF alle 12 Stunden an Tag 1 bis 4). Patienten mit CR/CRp konnten außerdem für eine allogene SZT in Betracht gezogen werden.

Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Daunorubicin und Cytarabin anhand des ereignisfreien Überlebens. Als Ereignis wurden Induktionsversagen, Rezidiv oder Tod gewertet. Als sekundäre Studienziele wurden Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, hämatologisches Ansprechen (CR/CRp) und Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsarmen verglichen. Die explorativen Ziele umfassten die Analyse prognostischer Faktoren wie zytogenetische Risikokategorien, Genmutationen oder Genüberexpressionen und *Multidrug-Resistance*-Proteine (MDR) sowie das Verhältnis zwischen Remissionsdauer und Höhe der Resterkrankung auf Basis des *Wilms' Tumor Suppressor Gene (WT1)*-Transkriptionsstatus und des *NPM1*-Mutationsstatus.

Die Dauer der Studie war ereignisgesteuert, d. h. die Studie galt als beendet, nachdem die Nachbeobachtung von zwei Jahren beim letzten eingeschlossenen Patienten abgeschlossen war. Mit einer Rekrutierungsphase von ca. drei Jahren belief sich die Studiendauer auf insgesamt etwa fünf Jahre. Interimsanalysen waren gemäß Prüfplan nicht vorgesehen. Dennoch fanden insgesamt sechs ungeplante Zwischenanalysen statt, die entweder nach Aufforderung der französischen Behörde für Arzneimittel oder zu Publikationszwecken durchgeführt wurden (Anhang 4-E).

#### Datenübertragung vom Studienzentrum CHV an Pfizer

Als Sponsor verwaltete das Studienzentrum CHV die Studie. Die Durchführung erfolgte durch die ALFA in 26 hämatologischen Zentren in Frankreich. Die mit der Koordination betrauten behandelnden Ärzte Sylvie Castaigne (CHV) und Cécile Pautas (*Henri Mondor University Hospital Centre, Créteil*) waren für die Einhaltung des Studienprotokolls, die Dokumentation der eingenommenen Studienmedikation sowie für die Vervollständigung und Unterzeichnung der vom Sponsor CHV zur Verfügung gestellten CRFs bzw. Datenerhebungsinstrumente verantwortlich. Vor Beginn der Studie erklärte sich das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 von Pfizer akquiriert wurde, bereit, das Studienzentrum CHV mit der vollständigen Bereitstellung des Studienmedikamentes Gemtuzumab Ozogamicin finanziell zu unterstützen. Nach Publikation der Studienergebnisse erwarb Pfizer im März 2013 die Exklusivrechte der ALFA-0701-Studiendaten und gleichzeitig das Recht die Daten für potenzielle Zulassungszwecke zu verwenden. Pfizer initiierte im Zusammenhang mit dem Datentransfer vom Studienzentrum CHV an Pfizer eine Sorgfaltsprüfung, um die Einhaltung der GCP zu gewährleisten. Im Rahmen der Prüfung konnten unabhängige Dritte keine Belege feststellen, die die Einhaltung von Patientenrechten, der Sicherheit oder die Gesamtintegrität der Daten in Frage stellen würde. Die aktualisierten, finalen Patientendaten wurden zum Datenschnitt 30.04.2013 übermittelt.

Anschließend veranlasste Pfizer eine retrospektive Erhebung zusätzlicher Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten. Diese wurde von einer unabhängigen Organisation durchgeführt, um objektive Informationen über das Sicherheitsprofil von Gemtuzumab Ozogamicin zu erhalten und, nach Einverständnis der Regulierungsbehörden, eine unabhängige verblindete Bewertung des primären Endpunktes ereignisfreies Überleben vorzunehmen, einschließlich aller Ereignisse, d. h. Status des Induktionsversagens und Daten von Remission und Rezidiv. Hierzu wurde ein IRC etabliert, das die klinischen Daten der ALFA-0701-Studie unabhängig von der initialen Bewertung der behandelnden Ärzte bezüglich Remission und Rezidiv und unabhängig vom Behandlungsarm beurteilte. Diese Beurteilung wurde auch für die Analyse des sekundären Endpunktes rezidivfreies Überleben herangezogen. Damit sollte eine überprüfbare und objektive Bewertung des Krankheitszustandes jedes Patienten nach den Kriterien der IRC-Charta (Abschnitt 16.1.1.2 des Studienprotokolls) gewährleistet werden. Der SAP, welcher die retrospektive Datenerhebung und die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen enthält, wurde von Pfizer erstellt und der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) am 30.01.2013 vorgelegt. Die SAP-Erstellung erfolgte, bevor die Patientendaten an Pfizer übertragen und jegliche Analysen von Pfizer durchgeführt worden sind.

Aufgrund der Datenakquisition Pfizers nach Studienbeginn existieren sowohl Analysen gemäß Bewertungen der behandelnden Ärzte sowie gemäß Bewertungen des IRC. Bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben, der eindeutig und objektiv definiert ist und daher keiner retrospektiven Analyse bedurfte, basieren alle im vorliegenden Modul 4A dargestellten Analysen der retrospektiven Berichterstattung.

#### Studienpopulation

In der ALFA-0701-Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit morphologisch dokumentierter AML im Alter von 50 bis 70 Jahren eingeschlossen. Die Patienten mussten einen ECOG PS von max 3 und eine kardiale Funktion im normalen Bereich gemäß Szintigrafie oder Elektrokardiogramm aufweisen. Blut- und Knochenmarksproben für eine molekularbiologische Untersuchung mussten ebenfalls vorliegen. Des Weiteren war eine unterzeichnete Einverständniserklärung Voraussetzung für die Studienteilnahme und die Analyse der Patientendaten. Patienten kamen für eine Studienteilnahme nicht in Frage, wenn sie besondere Ausprägungen der AML (APL, sekundäre AML, aus einem myeloproliferativen oder myelodysplastischen Syndrom entstandene AML) oder andere maligne Erkrankungen aufwiesen. Die Beteiligung des Zentralnervensystems, unkontrollierte Infektionen, Seropositivität für das Humane Immundefizienz-Virus, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus, erhöhte Kreatinin-, Aspartat-Aminotransferase-, Alanin-Aminotransferase- oder Gesamtbilirubin-Werte führten ebenso zum Ausschluss. Genauso wenig waren eine vorherige anti-leukämische Behandlung (Ausnahme: Hydroxyharnstoff bei hyperleukozytärer Leukämie) und eine Schwangerschaft zulässig.

Im Rahmen der Überprüfung der Patientendaten während der retrospektiven Datenerhebung durch unabhängige Dritte wurden Unzulänglichkeiten in der Einverständniserklärung von neun Patienten aufgedeckt (keine unterzeichnete Einverständniserklärung in den Dateien des jeweiligen Studienzentrums vorliegend). Aus diesem Grund wurden die Daten dieser neun Patienten (fünf im Interventionsarm, vier im Kontrollarm) nicht an Pfizer übermittelt und damit von jeglichen retrospektiven Analysen ausgeschlossen. Folglich wurden für die Analysen statt der initial 280 eingeschlossenen Patienten lediglich 271 Patienten einbezogen (Interventionsarm: -5; Kontrollarm: -4).

Die Effektivitätsparameter werden anhand der mITT-Population dargestellt. Die mITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor (Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin: N = 135; Daunorubicin + Cytarabin: N = 136).

Die Nebenwirkungen wurden anhand der *As Treated*-Population dargestellt, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung erfolgte gemäß der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Von den 271 randomisierten Patienten erhielten 268 Patienten (98,9 %) eine Studienmedikation (Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin: N = 131; Daunorubicin + Cytarabin: N = 137). Im Interventionsarm mussten von den 135 Patienten der mITT-Population vier Patienten ausgeschlossen werden [1 × Nichteignung wegen Hepatitis B, 3 × kein Gemtuzumab Ozogamicin erhalten (1 × anormale Leberfunktion, 1 × unbekanntes Eignungskriterium nicht erfüllt, 1 × Patient verstarb)]. Im Kontrollarm wurden von den 136 Patienten der mITT-Population zwei Patienten wegen Nichteignung (1 × Speiseröhrenkrebs, 1 × verstorben) ausgeschlossen. Dafür wurden die drei Patienten aus dem Interventionsarm, die kein Gemtuzumab Ozogamicin erhalten hatten, dem Kontrollarm hinzugerechnet.

Die Geschlechterverteilung und das Durchschnittsalter der mITT-Population zeigen geringe Abweichungen in beiden Behandlungsarmen hinsichtlich Geschlecht und Alter. Die Interventionsgruppe mit Gemtuzumab Ozogamicin beinhaltete mehr Männer (54,8 % vs. 44,1 %) und mehr Patienten im Alter von  $\geq 60$  Jahren (71,9 % vs. 61,8 %) als die Kontrollgruppe. Hinsichtlich krankheitsspezifischer Charakteristika waren beide Behandlungsarme vergleichbar. Abschließend lässt die Analyse der Patientencharakteristika der Studie ALFA-0701 darauf schließen, dass das Patientenkollektiv der Studie nicht vom deutschen Versorgungsalltag abweicht.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde ausschließlich in Frankreich durchgeführt. Da die Einverständniserklärung zur Studie ALFA-0701 eine Erfassung der Ethnizität nicht abgebildet hat, wurden hierzu weder Daten erhoben noch ausgewertet. Generell liegen jedoch keine Hinweise vor, dass zwischen den AML-Patientenpopulationen in Frankreich und in Deutschland relevante Unterschiede bestehen, die einer Übertragbarkeit klinischer Daten widersprechen. Sowohl in Frankreich als auch in Deutschland orientiert sich die Behandlung einer AML an der ELN-Leitlinie (14, 15).

Weiter wurden in der Studie Methoden zur Diagnostik und Bewertung des Krankheitsverlaufes bzw. eines Therapieansprechens entsprechend der ELN-Leitlinie und damit weitestgehend analog zur DGHO-Leitlinie herangezogen (14, 15).

Die Studie wurde gemäß Einschlusskriterien mit Patienten zwischen 50 bis 70 Jahren durchgeführt. Dies entspricht im Wesentlichen dem Erkrankungsalter von AML-Patienten in Deutschland (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (57). Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung und bisheriger Behandlungsschemata (3+7) in anderen Altersklassen – einschließlich Teenagern und jungen Erwachsenen (*Teenager and Young Adults*, TYA; 15 bis 29 Jahre) – kommt die EMA anhand der zur Zulassung eingereichten Daten zu der Schlussfolgerung, dass auch Patienten mit CD33-positiver AML, ausgenommen APL, welche nicht im Altersspektrum der Studie ALFA-0701 abgebildet werden (z. B. TYA-Patienten, Patienten jünger als 50 Jahre) in gleichem Maße von einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin profitieren (22). Im Rahmen der europäischen Zulassung wird diese Schlussfolgerung basierend auf der altersübergreifenden Ähnlichkeit der Erkrankung durch supportive Analysen basierend auf einer Meta-Analyse für Patienten unter 50 Jahren zusätzlich unterstützt. Gemäß Bewertung der EMA ist in diesem Zusammenhang für jüngere Patienten (TYA) ein Trend zu besserer Wirksamkeit ableitbar, welcher auf der bekannten Tatsache beruht, dass TYA-Patienten intensive Chemotherapieschemata generell besser tolerieren können als ältere Patienten (22). Weiter liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Alters- oder Bevölkerungsgruppen in einem Maße vor, dass diese sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken könnten (22).

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie stellen sicher, dass alle Studienteilnehmer eine Behandlungsbedürftigkeit zeigen.

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse der ALFA-0701-Studie unter Berücksichtigung der Unsicherheit, welche die Übertragbarkeit klinischer Daten in sich birgt, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie    | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|           |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| ALFA-0701 | ja                                            | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | nein                    | hoch                                  |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Zuteilung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 zentral via Fax-Anfrage anhand einer vordefinierten, computergenerierten Liste und wurde nach Zentrum stratifiziert. Im Ergebnis lieferte die Randomisierung balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-14). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt.

Die ALFA-0701-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patienten noch behandelnde Personen bezüglich der Behandlung verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Patienten oder behandelnden Personen wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden.

Es handelt sich bei der ALFA-0701 um eine von der ALFA initiierte IIR-Studie. Die Studie wurde vollständig von der ALFA-Studiengruppe geplant und in 26 hämatologischen Zentren in Frankreich durchgeführt. Das Studienzentrum CHV fungierte als Sponsor und hatte mit der Sammlung der Daten eine verwaltende Funktion inne. Das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 von Pfizer akquiriert wurde, unterstützte die Studie durch Bereitstellung der Studienmedikation. Im März 2013 vereinbarten Pfizer und das Studienzentrum CHV die Übertragung der exklusiven Nutzungsrechte für die gesamten Studiendaten. Alle im April 2013 verfügbaren Daten wurden an Pfizer übertragen und einer Sorgfaltsprüfung unterzogen. Im Rahmen eines unabhängigen GCP-Audits wurden keine Hinweise für kritische Punkte bzgl. Patientenrecht, Sicherheit oder einer Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert, jedoch wurde für neun Studienteilnehmer das Fehlen einer Dokumentation der schriftlichen Einverständniserklärung festgestellt. Als Konsequenz wurden die Daten dieser neun Patienten weder im Rahmen des final aktualisierten Datenpaketes an Pfizer übertragen, noch einer retrospektiven Datenerhebung unterzogen. Die Daten dieser Patienten gingen nicht in die Analysen ein.

Weiter wurden vorherige und begleitende Medikationen und Prozeduren nicht studienbegleitend durch die Prüfarzte oder dessen Beauftragte über ein eCRF erfasst. Es fand hierzu daher eine retrospektive, durch Pfizer beauftragte Erfassung anhand von Patientenakten statt. Der vorliegende SAP beschreibt Analysen, die von Pfizer oder Beauftragten zum Zwecke einer Zulassungseinreichung durchgeführt wurden. Die ALFA-0701-Studie wurde nicht durch Pfizer als Sponsor unterstützt, auch wenn das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 durch Pfizer akquiriert wurde, der ALFA-Studiengruppe den Wirkstoff unentgeltlich zur Verfügung stellte. Die beteiligten Prüfarzte der ALFA-Studie hatten bereits vor Erstellung des durch Pfizer zum Zwecke der arzneimittelrechtlichen Zulassung erstellten SAP, der die retrospektiven Analysen beinhaltet, Ergebnisse veröffentlicht (inkl. unreifer Daten zum Gesamtüberleben). Datenerhebungen zum Gesamtüberleben wurden nach der Publikation weitergeführt. Der SAP dokumentiert die geplante Auswertung für die finalen Daten zum Gesamtüberleben und beschreibt die primären Analysen, wie sie von der ALFA durchgeführt und reproduziert werden. Weiter werden zusätzliche Sensitivitätsanalysen und retrospektive Datenerhebungen beschrieben. Der SAP wurde von Pfizer finalisiert und initial an die FDA übertragen, bevor irgendeine Analyse durchgeführt wurde. Damit folgen die im Studienbericht präsentierten Ergebnisse den im Analyseplan präspezifizierten Auswertungen. Daher ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen.

Obwohl es sich bei der ALFA-0701-Studie um eine randomisierte zweiarmige Studie handelt, bei der die Patienten verdeckt und unabhängig den beiden Therapiearmen zugeordnet wurden und im Rahmen eines unabhängigen GCP-Audits keine kritischen Punkte bzgl. Patientenrecht, Sicherheit oder einer Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert wurden, ist aufgrund eines offenen Studiendesigns in Kombination mit den sonstigen endpunktübergreifenden Aspekten, die zu Verzerrungen führen können, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als hoch einzustufen.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                | Nutzendimension | Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Untersucht in der Studie |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| ALFA-0701<br>(WS936568, MyloFrance 3) | Mortalität      | Gesamtüberleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ja                       |
|                                       | Morbidität      | Ereignisfreies Überleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ja                       |
|                                       |                 | Rezidivfreies Überleben                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ja                       |
|                                       |                 | Hämatologische Ansprechrage (CR/CRp)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ja                       |
|                                       | Nebenwirkungen  | Gesamtrate UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ja                       |
|                                       |                 | Gesamtrate SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ja                       |
|                                       |                 | UE mit einem CTCAE-Grad $\geq 3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ja                       |
|                                       |                 | UE, die zum Therapieabbruch führen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ja                       |
|                                       |                 | UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"><li>• UE der Haut</li><li>• UE der Mukosa</li><li>• Schmerzen</li><li>• UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)</li><li>• Verstopfung</li><li>• Erkrankungen der Lunge</li><li>• Herzrhythmusstörungen</li><li>• Andere kardiale UE</li><li>• UE des zentralen Nervensystems</li><li>• UE des peripheren Nervensystems</li><li>• Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades</li><li>• VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades</li><li>• Schwere Infektionen</li></ul> | ja                       |

CR: Komplette Remission (*Complete Remission*); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis, VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)



#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden in folgender Reihenfolge dargestellt:

#### Mortalität

- Gesamtüberleben

#### Morbidität

- Ereignisfreies Überleben
- Rezidivfreies Überleben
- Hämatologische Ansprechrate (CR/CRp)

#### Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
  - UE der Haut
  - UE der Mukosa
  - Schmerzen
  - UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
  - Verstopfung
  - Erkrankungen der Lunge
  - Herzrhythmusstörungen
  - Andere kardiale UE
  - UE des zentralen Nervensystems
  - UE des peripheren Nervensystems
  - Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades
  - VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades
  - Schwere Infektionen

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Gesamtüberlebens

| Studie                                                                                                     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701                                                                                                  | <p><u>Definition:</u><br/>Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache.</p> <p><u>Datenanalyse:</u><br/>Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte zum Datenschnitt 30.04.2013 auf Basis der mITT-Population. Die mITT-Population berücksichtigt alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen. Die Patienten in der mITT-Population wurden ihrer randomisierten Studienmedikation entsprechend ausgewertet, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Versterben (in Monaten, inklusive 95 %-KI) sowie das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer) inkl. 95 %-KI wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i>-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Das HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde anhand des <i>Log-Rank</i>-Tests ermittelt.</p> |
| Quelle: (44, 45)<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie          | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ALFA-0701       |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| Gesamtüberleben | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

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

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde basierend auf der mITT-Population ausgewertet. Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

#### Sonstige Aspekte

Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher in der Studie ALFA-0701 als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                   | GO + DNR + AraC  |                                              | DNR + AraC       |                                              | HR <sup>b</sup><br>[95 %-KI];<br>p-Wert |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] |                                         |
| Gesamtüberleben zum Datenschnitt 30.04.2013                                                                                                                                                                                                           |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| mITT-Population <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                          | 80/135<br>(59,3) | 27,5<br>[21,4; 45,6]                         | 88/136<br>(64,7) | 21,8<br>[15,5; 27,4]                         | 0,807<br>[0,596; 1,093];<br>0,1646      |
| Quelle: (45)                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| a: Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier Schätzer) wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i> -Methode mit <i>log-log</i> -Transformation ermittelt.                                                                                            |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| b: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i> -Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den <i>Log-Rank</i> -Test ermittelt.                                                                                |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| c: Die Berechnung des KI basiert auf der <i>Greenwood</i> -Formel.                                                                                                                                                                                    |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| d: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der <i>Wald</i> -Methode.                                                                                                                                                                                  |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| e: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.                               |                  |                                              |                  |                                              |                                         |
| AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse |                  |                                              |                  |                                              |                                         |

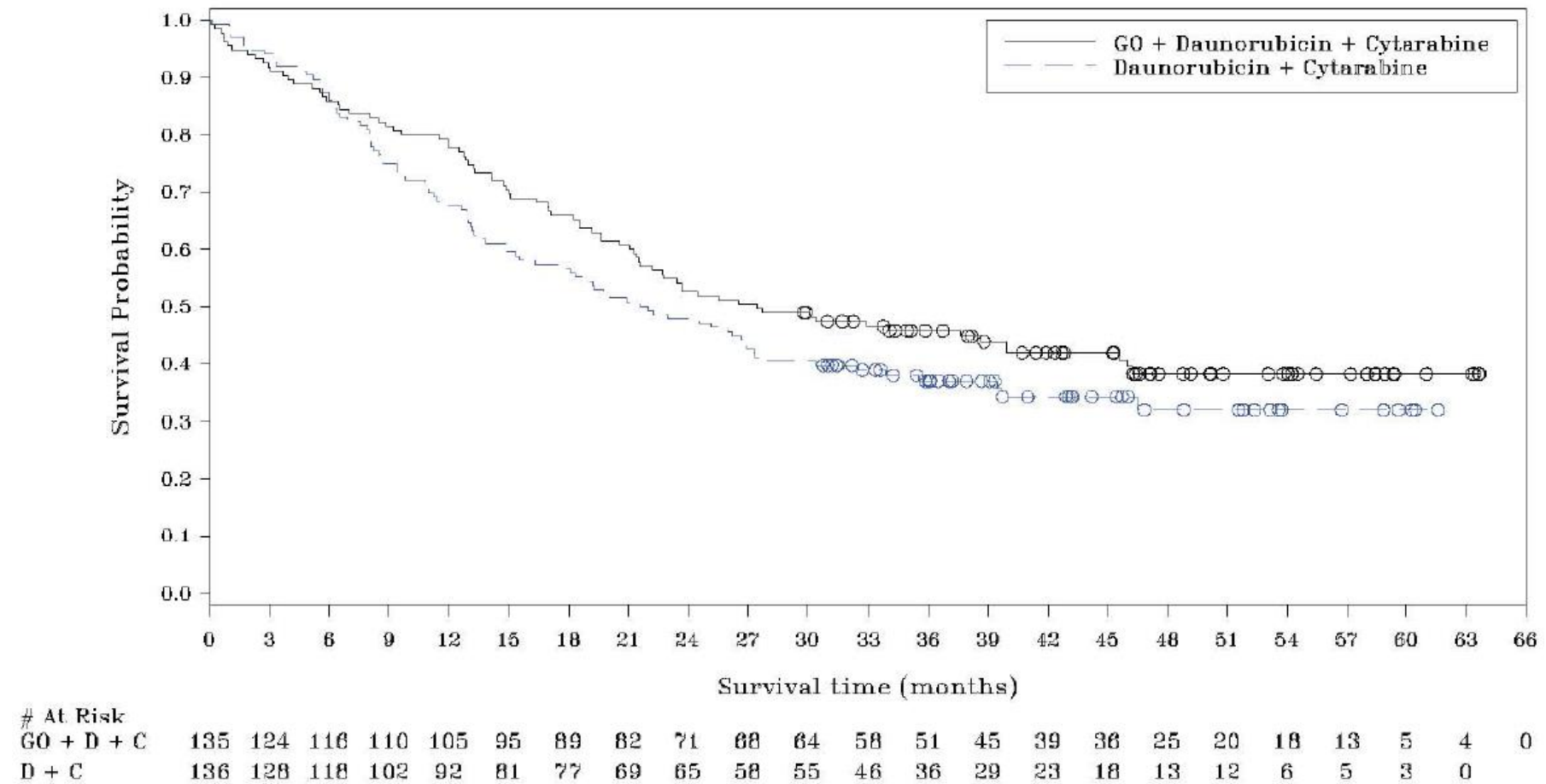


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
– Datenschnitt 30.04.2013

Quelle: (44)

C: Cytarabin; D: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin

Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte auf Basis von 168 Todesfällen (62,0 % von 271 Patienten) in der mITT-Population. Die Ergebnisse zeigen, dass zum Analysezeitpunkt (Datenschnitt 30.04.2013) 80 Patienten (59,3 %) im Interventionsarm und 88 Patienten (64,7 %) im Kontrollarm verstorben waren. Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 27,5 Monate und bei Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin 21,8 Monate. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [HR (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093);  $p = 0,1646$ ].

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in labelkonformer Verabreichung stand lediglich die direkt vergleichende Studie ALFA-0701 zur Verfügung, sodass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 Ereignisfreies Überleben

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens

| Studie    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701 | <p><u>Definition:</u></p> <p>Zeit ab Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, Rezidivs oder Todes jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <p><u>Induktionsversagen</u></p> <p>Ein Induktionsversagen ist als Nichterreichen einer Remission zu verstehen. Als Zeitpunkt des Induktionsversagens wurde basierend auf den Empfehlungen der EMA das Datum der Randomisierung (Tag 0) gesetzt.</p> <p><u>Rezidiv</u></p> <p>Einem Rezidiv musste zunächst eine Remission vorausgehen. Als Remission wurden sowohl eine CR als auch eine CRp gewertet. Eine Remission wurde vom IRC wie folgt in CR und CRp klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Keine Transfusion</li> <li>○ Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p>Da der elektronische Prüfbogen keine Unterscheidung zwischen CR und CRp zuließ, wurden alle Patienten mit Ansprechen in der Gesamtrate CR/CRp erfasst.</p> <p>Das IRC bestimmte, ob und wann ein Rezidiv stattfand. Es wurden Anfangsdatum und Typ des Rezidivs oder, falls kein Rezidiv auftrat, das letzte ereignisfreie Datum (d. h. das letzte Datum der Knochenmark- oder Blutbildbewertung, je nachdem, was später eintrat) dokumentiert.</p> <p>Die Kriterien für ein Rezidiv waren gemäß ELN-Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 5</math> % Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen</li> <li>• Blasten im Blutbild, nicht auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder G-CSF-Therapie zurückzuführen</li> <li>• Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Tod</u></p> <p>Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Die Analyse des ereignisfreien Überlebens erfolgte auf Basis der mITT-Population. Diese berücksichtigt alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Die Patienten in der mITT-Population wurden ihrer randomisierten Studienmedikation entsprechend ausgewertet, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten.</p> |



| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit bis zum Induktionsversagen, Rezidiv oder Tod (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer.</p> <p>Das mediane ereignisfreie Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) inkl. 95 %-KI wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i>-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Das HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde anhand des <i>Log-Rank</i>-Tests ermittelt.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt 30.04.2013, dem finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, betrachtet.</p> <p><i>Supportive Analyse</i></p> <p>Die Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, zu dem die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen erreicht war, wird supportiv dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: (44, 45)</p> <p>CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; EMA: <i>European Medicines Agency</i>; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT: <i>Modifizierte Intention to Treat</i>; SZT: Stammzelltransplantation</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>ALFA-0701</b>         |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| Ereignisfreies Überleben | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie. Auf Basis der Patientendaten fand zusätzlich eine verblindete Evaluierung eines Induktionsversagens, einer CR/CRp und etwaiger Rezidive durch ein IRC statt. Dabei wurden zur verblindet durchgeführten IRC-Beurteilung eines Rezidives Blutbilder, Knochmarkbiopsien und Vermerke des behandelnden Prüfarztes zu extramedullären Erkrankungen und deren molekularen oder zytogenetischen Nachweis herangezogen. Mit den Vermerken des behandelnden Arztes enthält die Beurteilung des Rezidivs eine Komponente, die unverblindet erhoben worden ist. Diese retrospektive IRC-Auswertung des ereignisfreien Überlebens wurde für die Darstellung im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wurde basierend auf der mITT-Population ausgewertet. Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

#### Sonstige Aspekte

Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung muss aufgrund des Fehlens einer vollständigen Verblindung der Endpunkterheber grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial des ereignisfreien Überlebens ausgegangen werden. Durch die von Pfizer veranlasste retrospektive verblindete IRC-Bewertung, welche im Rahmen des Dossiers dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird das hohe Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jedoch abgeschwächt.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                   | GO + DNR + AraC  |                                              | DNR + AraC        |                                              | HR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] | n/N<br>(%)        | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] |                                         |
| Maßgebliche Analyse                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| Ereignisfreies Überleben zum Datenschnitt 30.04.2013                                                                                                                                                                                                  |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| mITT-Population <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                          | 97/135<br>(71,9) | 14,2<br>[9,1; 18,5]                          | 111/136<br>(81,6) | 8,5<br>[7,5; 12,2]                           | 0,705<br>[0,536; 0,928];<br>0,0121      |
| Induktions-<br>versagen                                                                                                                                                                                                                               | 25/135<br>(18,5) |                                              | 34/136<br>(25,0)  |                                              |                                         |
| Rezidiv                                                                                                                                                                                                                                               | 58/135<br>(43,0) |                                              | 60/136<br>(44,1)  |                                              |                                         |
| Tod                                                                                                                                                                                                                                                   | 14/135<br>(10,4) |                                              | 17/136<br>(12,5)  |                                              |                                         |
| Supportive Analyse                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| Ereignisfreies Überleben zum Datenschnitt 01.08.2011                                                                                                                                                                                                  |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| mITT-Population <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                          | 78/135<br>(57,8) | 13,6<br>[9,0; 19,2]                          | 100/136<br>(73,5) | 8,5<br>[7,5; 12,0]                           | 0,661<br>[0,491; 0,891];<br>0,0059      |
| Induktions-<br>versagen                                                                                                                                                                                                                               | 25/135<br>(18,5) |                                              | 34/136<br>(25,0)  |                                              |                                         |
| Rezidiv                                                                                                                                                                                                                                               | 43/135<br>(31,9) |                                              | 50/136<br>(36,8)  |                                              |                                         |
| Tod                                                                                                                                                                                                                                                   | 10/135<br>(7,4)  |                                              | 16/136<br>(11,8)  |                                              |                                         |
| Quelle: (44)                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| a: Das mediane ereignisfreie Überleben (Kaplan-Meier Schätzer) wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i> -Methode mit <i>log-log</i> Transformation ermittelt.                                                                                     |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| b: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i> -Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den <i>Log-Rank</i> -Test ermittelt.                                                                                |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| c: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.                                |                  |                                              |                   |                                              |                                         |
| AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse |                  |                                              |                   |                                              |                                         |

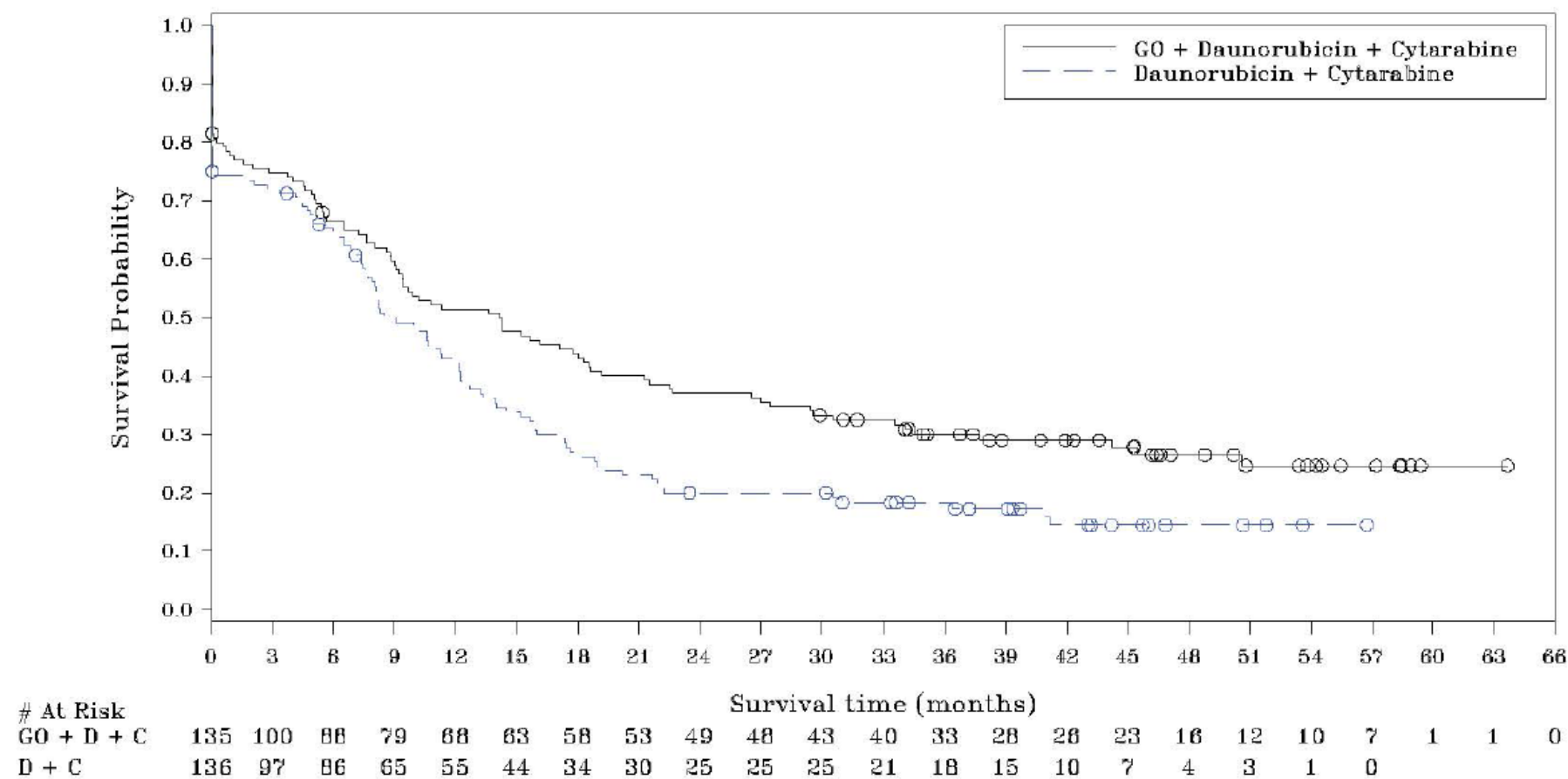


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
– Datenschnitt 30.04.2013 (maßgebliche Analyse)

Quelle: (44)

C: Cytarabin; D: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin

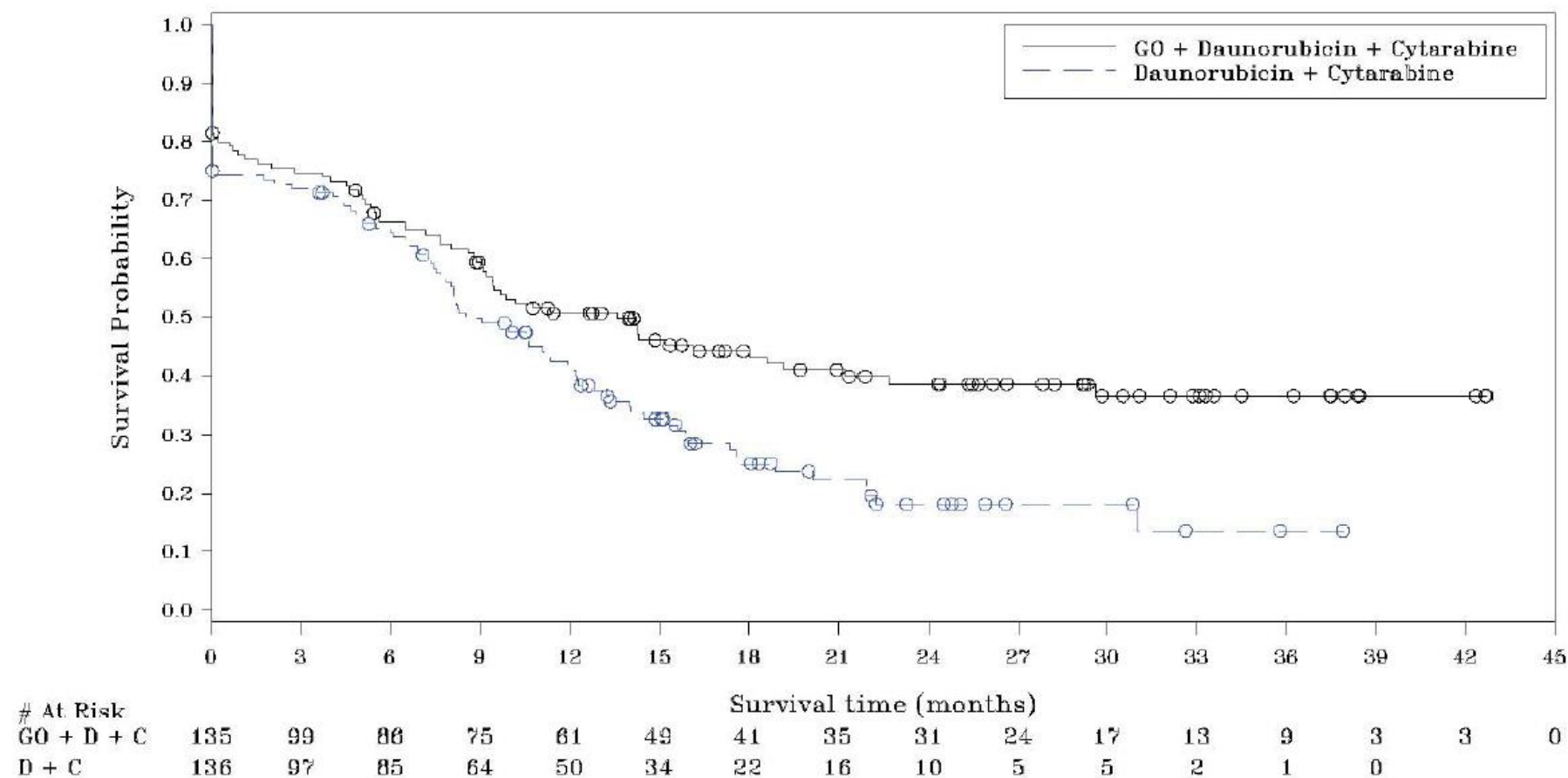


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 01.08.2011 (supportive Analyse)

Quelle: (44)

C: Cytarabin; D: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin

Die Auswertung des ereignisfreien Überlebens erfolgte auf Basis der mITT-Population. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der maßgeblichen Analyse (30.04.2013) traten nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 97 Ereignisse und nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin 111 Ereignisse auf. Das mediane ereignisfreie Überleben beträgt im Interventionsarm 14,2 Monate im Vergleich zu 8,5 Monaten im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,705 (0,536; 0,928);  $p = 0,0121$ ].

Die supportive Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011 wurde durchgeführt, um den Behandlungseffekt über unterschiedliche Analysezeitpunkte auf das ereignisfreie Überleben zu prüfen. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens zum Datenschnitt 01.08.2011 bestätigt die Ergebnisse des Datenschnitts zum 30.04.2013. Das mediane ereignisfreie Überleben beträgt nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 13,6 Monate im Vergleich zu 8,5 Monaten nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie im ereignisfreien Überleben ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,661 (0,491; 0,891);  $p < 0,0059$ ]. Die supportive Analyse stützt den Vorteil einer *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin und somit die Robustheit der Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

Die Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auf das ereignisfreie Überleben im Vergleich zum Kontrollarm, sowohl in der maßgeblichen (Abbildung 4-3) als auch in der supportiven Analyse (Abbildung 4-4).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in labelkonformer Verabreichung stand lediglich die direkt vergleichende Studie ALFA-0701 zur Verfügung, sodass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.2 Rezidivfreies Überleben

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des rezidivfreien Überlebens

| Studie    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701 | <p><u>Definition:</u><br/>Zeitraum ab Remission bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Rezidiv</u><br/>Einem Rezidiv musste zunächst eine Remission vorausgehen. Als Remission wurden sowohl eine CR als auch eine CRp gewertet. Eine Remission wurde vom IRC wie folgt in CR und CRp klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Keine Transfusion</li> <li>○ Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p>Da der elektronische Prüfbogen keine Unterscheidung zwischen CR und CRp zuließ, wurden alle Patienten mit Ansprechen in der Gesamtrate CR/CRp erfasst.</p> <p>Das IRC bestimmte, ob und wann ein Rezidiv stattfand. Es wurden Anfangsdatum und Typ des Rezidivs oder, falls kein Rezidiv auftrat, das letzte ereignisfreie Datum (d. h. das letzte Datum der Knochenmark- oder Blutbildbewertung, je nachdem, was später eintrat) dokumentiert.</p> <p>Die Kriterien für ein Rezidiv waren gemäß ELN-Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 5</math> % Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen</li> <li>• Blasten im Blutbild, nicht auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder G-CSF-Therapie zurückzuführen</li> <li>• Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> <p><u>Tod</u><br/>Zeit ab Remission bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache.</p> <p><u>Datenanalyse:</u><br/>Die Analyse des rezidivfreien Überlebens erfolgte auf Basis der Patienten der mITT-Population, die eine Remission (Patienten mit CR/CRp) erzielt hatten. Die Patienten in der mITT-Population wurden ihrer randomisierten Studienmedikation entsprechend ausgewertet, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die mediane Zeit von Remission bis zum Rezidiv oder Tod (in Monaten, inklusive 95 %-KI) und das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI als Effektschätzer.</p> <p>Das mediane rezidivfreie Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) inkl. 95 %-KI wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i>-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation bestimmt. Das zeitbezogene Risiko wird zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht. Das HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde anhand des <i>Log-Rank</i>-Tests ermittelt.</p> |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt 30.04.2013, dem finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, betrachtet.</p> <p><i>Supportive Analyse</i></p> <p>Die Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, zu dem die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen erreicht war, wird supportiv dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: (44, 45)</p> <p>CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i>; SZT: Stammzelltransplantation</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rezidivfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ALFA-0701               |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| Rezidivfreies Überleben | hoch                                  | nein                        | nein                                | ja                                    | ja                      | hoch                          |



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie. Auf Basis der Patientendaten fand zusätzlich eine verblindete Evaluierung der CR/CRp und etwaiger Rezidive durch ein IRC statt. Dabei wurden zur verblindet durchgeführten IRC-Beurteilung eines Rezidivs Blutbilder, Knochmarkbiopsien und Vermerke des behandelnden Prüfarztes zu extramedullären Erkrankungen und deren molekularen oder zytogenetischen Nachweis herangezogen. Mit den Vermerken des behandelnden Arztes enthält die Beurteilung des Rezidivs eine Komponente, die unverblindet erhoben worden ist. Diese retrospektive IRC-Auswertung des rezidivfreien Überlebens wurde für die Darstellung im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Bestimmung des rezidivfreien Überlebens ist nur bei Patienten mit schon eingetretener Remission (CR/CRp) medizinisch sinnvoll bestimmbar, da ein Rezidiv erst nach einem hämatologischen Ansprechen eintritt. Dadurch, dass das rezidivfreie Überleben nur bei Patienten mit CR/CRp bestimmt wurde, basiert die Auswertung nicht auf allen Patienten. Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Da die Patientencharakteristika, also die zu Studienbeginn bekannten Faktoren, der CR/CRp-Patienten (Tabelle 4-15) mit denen der mITT-Population (Tabelle 4-14) vergleichbar sind, wird davon ausgegangen, dass dieser Aspekt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht erhöht. Weiter entspricht eine Auswertung des rezidivfreien Überlebens für alle Patienten, d.h. inklusive einer Berücksichtigung der Patienten ohne CR/CRp, der Operationalisierung des Endpunktes ereignisfreies Überleben, da diese Patienten ( $\hat{=}$  Patienten mit Induktionsversagen) zum Tag 0 zensiert werden. Somit besitzt das rezidivfreie Überleben trotz abweichender Operationalisierung die gleiche Aussagekraft wie das ereignisfreie Überleben.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

#### Sonstige Aspekte

Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung muss aufgrund des Fehlens einer vollständigen Verblindung der Endpunkterheber grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial des rezidivfreien Überlebens ausgegangen werden. Durch die von Pfizer veranlasste retrospektive IRC-Bewertung, welche im Rahmen des Dossiers dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird das hohe Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jedoch abgeschwächt. Weiterhin liefert die Vergleichbarkeit der zu Studienbeginn bekannten Faktoren keine Hinweise auf eine Verzerrung durch die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                                                                      | GO + DNR + AraC  |                                              | DNR + AraC      |                                              | HR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N<br>(%)       | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] | n/N<br>(%)      | Median <sup>a</sup><br>(Monate)<br>[95 %-KI] |                                         |
| Maßgebliche Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| Rezidivfreies <sup>c</sup> Überleben zum Datenschnitt 30.04.2013                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| mITT-Population <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                             | 63/100<br>(63,0) | 21,7<br>[14,1; 33,0]                         | 72/96<br>(75,0) | 12,1<br>[10,2; 15,9]                         | 0,656<br>[0,466; 0,922];<br>0,0144      |
| Rezidiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 58/100<br>(58,0) |                                              | 60/96<br>(62,5) |                                              |                                         |
| Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5/100<br>(5,0)   |                                              | 12/96<br>(12,5) |                                              |                                         |
| Supportive Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| Rezidivfreies <sup>c</sup> Überleben zum Datenschnitt 01.08.2011                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| mITT-Population <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                             | 45/100<br>(45,0) | 27,6<br>[13,0; n. b.]                        | 61/96<br>(63,5) | 12,0<br>[10,0; 15,9]                         | 0,577<br>[0,392; 0,852];<br>0,0051      |
| Rezidiv                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 43/100<br>(43,0) |                                              | 50/96<br>(52,1) |                                              |                                         |
| Tod                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2/100<br>(2,0)   |                                              | 11/96<br>(11,5) |                                              |                                         |
| Quelle: (44)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| a: Das mediane rezidivfreie Überleben (Kaplan-Meier Schätzer) wurde über die <i>Brookmeyer and Crowley</i> -Methode mit <i>log-log</i> Transformation ermittelt.                                                                                                                                         |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| b: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i> -Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den <i>Log-Rank</i> -Test ermittelt.                                                                                                                                   |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| c: Das rezidivfreie Überleben ist definiert über den Zeitpunkt vom Erreichen einer CR oder CRp bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Somit werden lediglich Patienten der mITT betrachtet, die zuvor eine CR/CRp erzielten. |                  |                                              |                 |                                              |                                         |
| AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Rezidiv; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar                           |                  |                                              |                 |                                              |                                         |

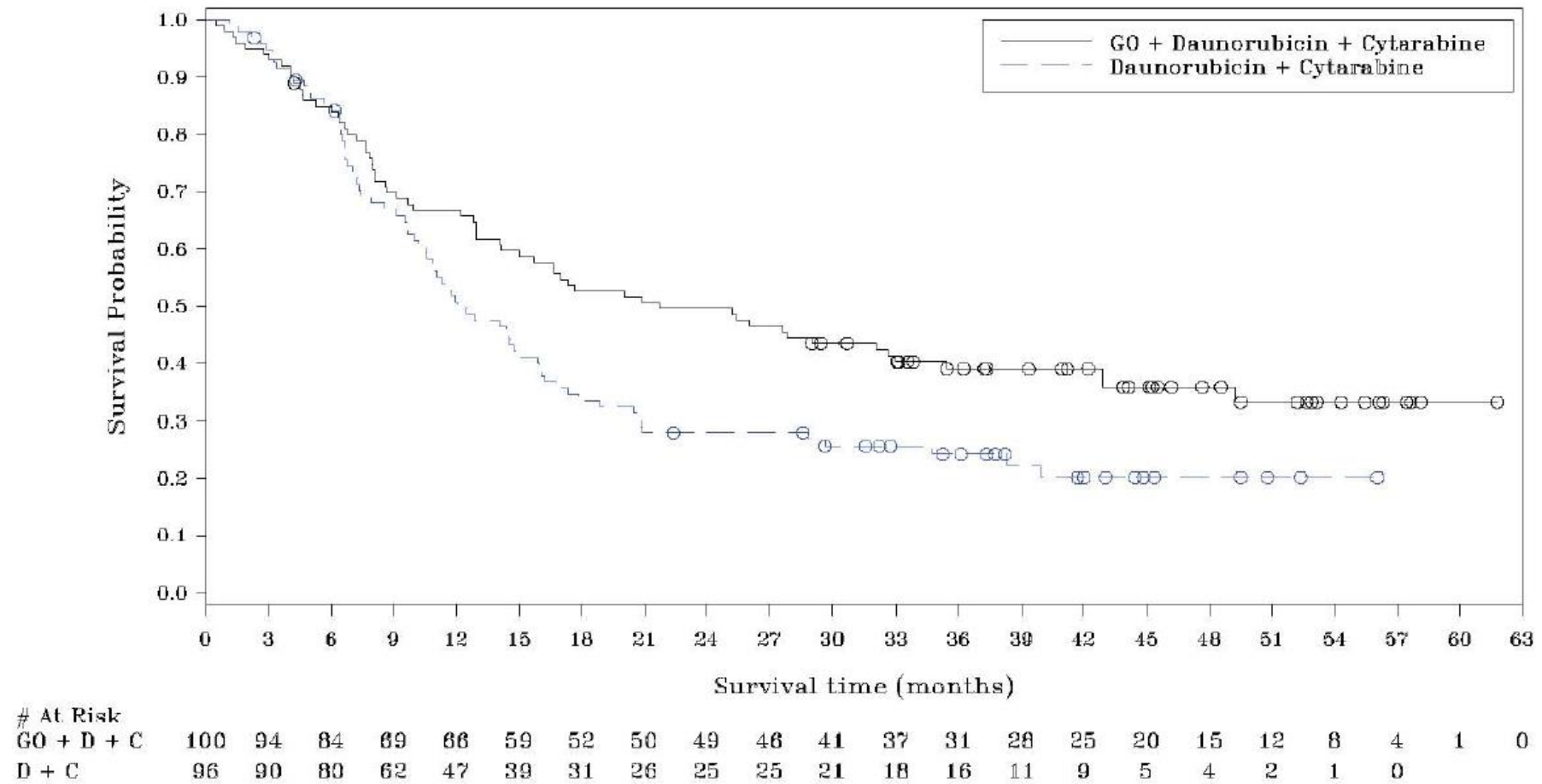


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
– Datenschnitt 30.04.2013 (maßgebliche Analyse)

Quelle: (44)

C: Cytarabin; D: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin

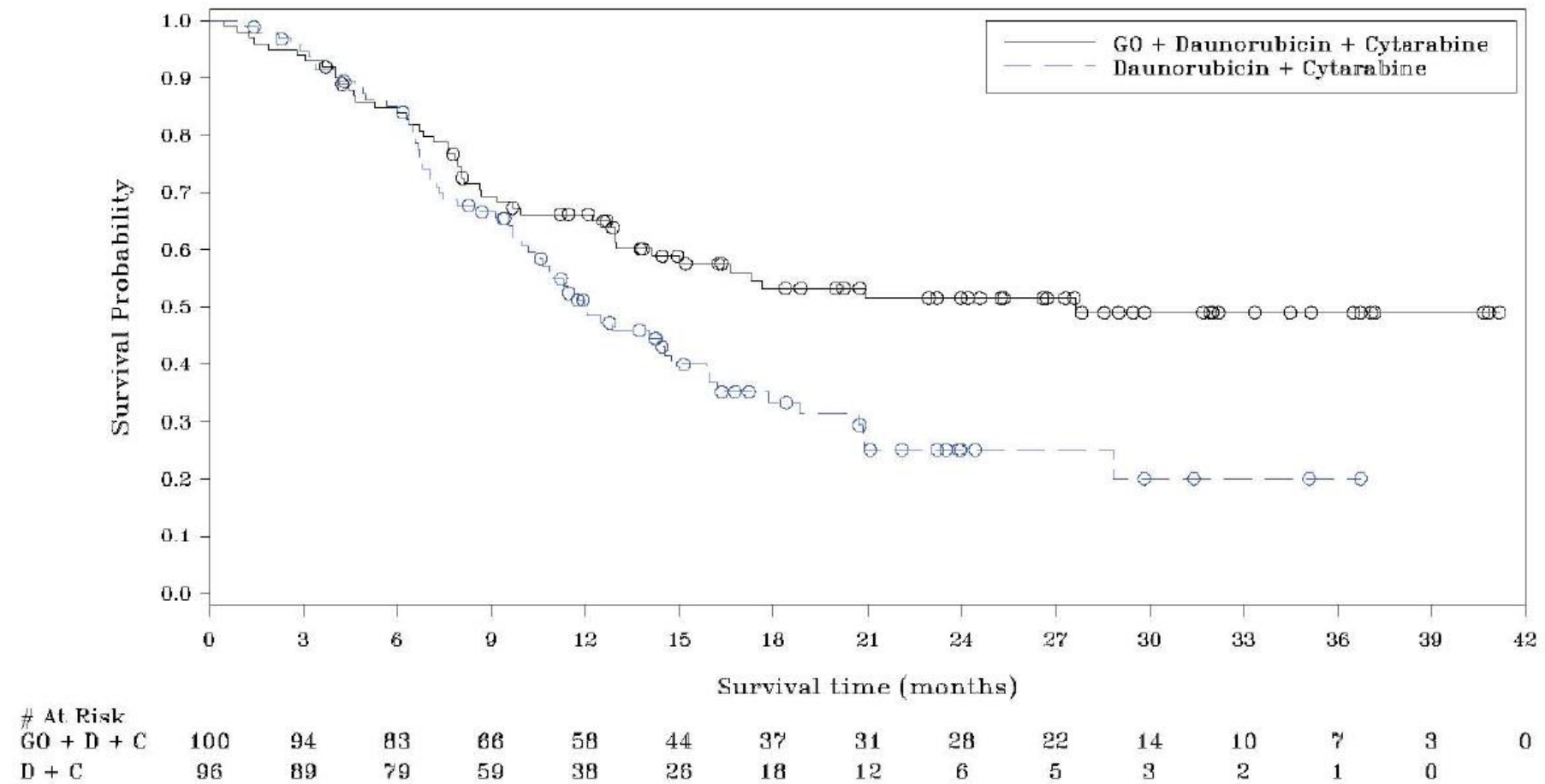


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für rezidivfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
– Datenschnitt 01.08.2011 (supportive Analyse)

Quelle: (44)

C: Cytarabin; D: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin

Die Auswertung des rezidivfreien Überlebens erfolgte auf Basis der mITT-Population. Definitionsgemäß wurden lediglich Patienten in die Analyse eingeschlossen, die zuvor eine CR/CRp erzielt hatten. Zum Zeitpunkt der maßgeblichen Analyse (Datenschnitt 30.04.2013) liegen nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 63 Rezidive und nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin 72 Rezidive vor. Das mediane rezidivfreie Überleben beträgt im Interventionsarm 21,7 Monate im Vergleich zu 12,1 Monaten im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922);  $p = 0,0144$ ].

Die supportive Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011 wurde durchgeführt, um den Behandlungseffekt über unterschiedliche Analysezeitpunkte auf das rezidivfreie Überleben zu prüfen. Die Analyse des rezidivfreien Überlebens zum Datenschnitt 01.08.2011 bestätigt die Ergebnisse des Datenschnitts zum 30.04.2013. Das mediane rezidivfreie Überleben nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin beträgt 27,6 Monate im Vergleich zu 12,0 Monaten nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin im rezidivfreien Überleben ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,577 (0,392; 0,852);  $p = 0,0051$ ]. Die supportive Analyse verdeutlicht den Vorteil unter einer Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin und somit die Robustheit der Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

Die Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen den Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auf das rezidivfreie Überleben im Vergleich zum Kontrollarm, sowohl in der maßgeblichen (Abbildung 4-5) als auch in der supportiven Analyse (Abbildung 4-6).

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in labelkonformer Verabreichung stand lediglich die direkt vergleichende Studie ALFA-0701 zur Verfügung, sodass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

**4.3.1.3.1.2.3 Hämatologische Ansprechrates**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung der hämatologischen Ansprechrates

| Studie    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701 | <p><u>Definition:</u></p> <p>Das hämatologische Ansprechen wird als Anteil der Patienten mit Ansprechen, d. h. Erreichen einer Remission, dargestellt. Die hämatologische Ansprechrates wurde zum Zeitpunkt nach Induktion ermittelt und als Gesamtrate (CR/CRp) bestehend aus der CR und der CRp abgebildet.</p> <p>Eine Remission wurde vom IRC wie folgt in CR und CRp klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Keine Transfusion</li> <li>○ Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> </li> <li>• CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p>Da der elektronische Prüfbogen keine Unterscheidung zwischen CR und CRp zuließ, wurden alle Patienten mit Ansprechen in der Gesamtrate CR/CRp erfasst.</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Die Auswertung der hämatologischen Ansprechrates erfolgte zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, auf Basis der mITT-Population. Diese berücksichtigt alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Die Patienten in der mITT-Population wurden ihrer randomisierten Studienmedikation entsprechend ausgewertet, unabhängig davon, ob sie diese tatsächlich erhielten.</p> <p>Dargestellt wird die Anzahl der Ereignisse. Als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen werden das OR, das RR sowie die RD inkl. 95 %-KI und p-Wert angegeben. Die Effektschätzer wurden nach der Methodik von Gart, 1971 (OR), Chan und Zhang, 1999 (RR) oder Santner und Snell, 1980 (RD) berechnet (9, 26, 49).</p> <p>Quelle: (44, 45)</p> <p>CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SZT: Stammzelltransplantation</p> |

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Ansprechraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>ALFA-0701</b>             |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| Hämatologische Ansprechraten | hoch                                  | ja                          | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Erhebung des hämatologischen Ansprechens (CR/CRp) unverblindet durch die Prüfarzte erfolgte. Auf Basis der Patientendaten fand zusätzlich eine retrospektive Beurteilung der CR/CRp durch ein IRC statt. Die IRC-Beurteilung beruhte auf einer verblindeten Neubewertung von ausschließlich objektiven Laborparametern. Lediglich die retrospektive, vollständig verblindete Auswertung wurde für die Darstellung im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Der Endpunkt hämatologische Ansprechraten wurde basierend auf der mITT-Population ausgewertet. Diese Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor. Das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt.

#### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige Aspekte

Es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vorliegend.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für hämatologische Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | GO + DNR +<br>AraC | DNR + AraC       | OR <sup>a</sup><br>[95 %-KI];<br>p-Wert | RR <sup>b</sup><br>[95 %-KI];<br>p-Wert | RD <sup>c</sup><br>[95 %-KI];<br>p-Wert |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N<br>(%)         | n/N<br>(%)       |                                         |                                         |                                         |
| <b>CR/CRp<sup>d</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |                  |                                         |                                         |                                         |
| mITT-Population <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 100/135<br>(74,1)  | 96/136<br>(70,6) | 1,19<br>[0,67; 2,10];<br>0,6134         | 1,05<br>[0,90; 1,22];<br>0,5410         | 3,49<br>[-8,20; 15,50];<br>n. b.        |
| Quelle: (45)<br>a: Die Auswertung basiert auf (26).<br>b: Die Auswertung basiert auf (9).<br>c: Die Auswertung basiert auf (49).<br>d: Die Auswertung erfolgte mittels <i>Independent Review</i> . Gemäß <i>Independent Review Charter</i> erfolgte keine Unterscheidung zwischen CR und CRp.<br>e: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.<br>AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> ); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie;<br>DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ;<br>RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko |                    |                  |                                         |                                         |                                         |

Die Auswertung der hämatologischen Ansprechrate erfolgte auf Basis der mITT-Population. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 01.08.2011 betrug der Anteil an Patienten mit einer CR/CRp nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 74,1 %, im Vergleich zu 70,6 % nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [OR (95 %-KI): 1,19 (0,67; 2,10); p = 0,6134]. Auch die Effektschätzer RR und RD zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt.



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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in labelkonformer Verabreichung stand lediglich die direkt vergleichende Studie ALFA-0701 zur Verfügung, sodass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

**4.3.1.3.1.3 Nebenwirkungen – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Nebenwirkungen

| Studie    | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701 | <p>Da die Erhebung der Nebenwirkungen durch die Prüfarzte des Studienzentrums CHV nicht nach GCP-Standards erfolgte, hat Pfizer nach Übernahme der Daten eine retrospektive Analyse der Patientenakten durch einen externen Beauftragten veranlasst. Dadurch sollte eine überprüfbare und objektive Beurteilung der Nebenwirkungen gewährleistet werden.</p> <p><u>Definition:</u></p> <p>Zur Darstellung der Nebenwirkungen wurde zwischen der Gesamtrate der UE, der Gesamtrate der SUE, UE von Grad 3 oder höher gemäß der CTCAE, UE, die zum Therapieabbruch führen, und UE von besonderem Interesse differenziert. Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll präspezifizierten UE sowie anhand einer gesonderten Auswahl im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung.</p> <p><i>UE</i></p> <p>Jegliches UE.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>SUE umfassen unerwünschte medizinische Ereignisse, die zum Tode führten, die lebensbedrohlich waren, die einer Hospitalisierung des Patienten bedurften, die mit einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung des Patienten einhergingen, die einen Geburtsfehler hervorriefen oder zu einer sekundären Neoplasie führten. Außerdem wurden medizinische Ereignisse als SUE eingestuft, wenn sie den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderten, um oben genannte Vorfälle zu verhindern. Ereignisse, die in Zusammenhang mit einer AML stehen, wie Progression der AML oder durch das Studienmedikament induzierte Zytopenie, ausgenommen anhaltende Thrombozytopenie, wurden nicht als SUE angesehen.</p> <p><i>UE von Grad <math>\geq 3</math> gemäß CTCAE</i></p> <p>Diese UE schließen alle mit einem CTCAE-Schweregrad von mindestens 3 ein. Gemäß der CTCAE-Kriterien sind UE ab einen Grad 3 als für den Patienten schwerwiegend und medizinisch relevant anzusehen.</p> <p><i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i></p> <p>Diese schließen alle UE ein, die zu einem Abbruch der Therapie im Rahmen der Studie geführt haben.</p> |

| Studie           | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Die Auswahl der UE von besonderem Interesse erfolgte anhand von im Studienprotokoll präspezifizierten UE sowie anhand einer gesonderten Auswahl im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE der Haut</li> <li>○ UE der Mukosa</li> <li>○ Schmerzen</li> <li>○ UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)</li> <li>○ Verstopfung</li> <li>○ Erkrankungen der Lunge</li> <li>○ Herzrhythmusstörungen</li> <li>○ Andere kardiale UE</li> <li>○ UE des zentralen Nervensystems</li> <li>○ UE des peripheren Nervensystems</li> <li>○ Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades</li> <li>○ VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades</li> <li>○ Schwere Infektionen</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Datenerhebung:</u></p> <p>Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung wurde jeder vom Prüfarzt verwendete Term mittels MedDRA (Version 3.0) neu kodiert. Der Schweregrad der UE, mit Ausnahme der Infektionen, wurde nach NCI CTCAE klassifiziert. Zur Bewertung der Infektionen wurden spezielle Leitlinien durch Pfizer und das Studienzentrum CHV entwickelt. Gemäß diesen Leitlinien wurden alle Infektionen, die im eCRF dokumentiert wurden, als schwer eingestuft (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>).</p> <p><u>Datenanalyse:</u></p> <p>Therapiebedingte UE wurden vom Screening bis zu 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben, mit Ausnahme der VOD-Fälle. Letztere wurden bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende der retrospektiven Datenerhebung am 01.11.2013, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst, um VOD/SOS-assoziierte Spätfolgen zu identifizieren. Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte zum Datenschnitt 01.11.2013 auf Basis der <i>As Treated</i>-Population. Diese berücksichtigt alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben. Patienten wurden gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet.</p> <p>Dargestellt wird die Anzahl der Ereignisse. Als Effektschätzer dieser absoluten Zahlen werden das OR, das RR sowie die RD inkl. 95 %-KI und p-Wert angegeben. Die Effektschätzer wurden nach der Methodik von Gart, 1971 (OR), Chan und Zhang, 1999 (RR) oder Santner und Snell, 1980 (RD) berechnet (9, 26, 49). Da die mittlere Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen fast identisch ist, ist ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile von Intervention und Kontrolle anhand dichotomer Analysen ausreichend und es werden keine Expositionszeitadjustierungen oder <i>Time to Event</i>-Analysen benötigt.</p> |
| Quelle: (44, 45) | <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CHV: Centre Hospitalier de Versailles; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: Elektronischer Prüfbogen (<i>Electronic Case Report Form</i>); GCP: Good Clinical Practice; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: Modifizierte Intention to Treat; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionsyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE, die zum Therapieabbruch führen und UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                         | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ALFA-0701                                                                                                                      |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| UE                                                                                                                             | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| SUE                                                                                                                            | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| UE mit einem CTCAE-Grad $\geq 3$                                                                                               | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                                                                                             | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| UE von besonderem Interesse                                                                                                    | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | nein                    | hoch                          |
| CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### Verblindung der Endpunkterheber

Die ALFA-0701 ist eine offene, zweiarmige Studie. Die Nebenwirkungen wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen. Da die Erhebung der Nebenwirkungen durch die Prüfarzte des Studienzentrums CHV nicht nach internationalen GCP-Standards erfolgte, hat Pfizer nach Übernahme der Daten eine unverblindete retrospektive Analyse der Patientenakten durch einen externen Beauftragten des Studienzentrums CHV veranlasst. Dadurch wird eine besser überprüfbare und objektivere Beurteilung der Nebenwirkungen erreicht.

### Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Die Auswertung der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der *As Treated*-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Anzahl der Patienten in der *As Treated*-Population (Interventionsarm: N = 131, Kontrollarm: N = 137) unterschied sich geringfügig von der mITT-Population (Interventionsarm: N = 135, Kontrollarm: N = 136). Im Falle der Auswertung der Nebenwirkungen handelt es sich um eine konservative Umsetzung des ITT-Prinzips, welche als adäquat angesehen wird.

### Ergebnisunabhängige Berichterstattung

Es gab auf Endpunktebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

### Sonstige Aspekte

Für die Studie wurden Nebenwirkungen auf verschiedene Art und Weise erfasst. Studienbegleitend erfasste das Studienzentrum CHV die Sicherheitsparameter über eine Checkliste vordefinierter Toxizitäten anstatt über eine offene Abfrage zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Im Rahmen der retrospektiven Berichterstattung wurden Nebenwirkungen durch einen externen Beauftragten des Studienzentrums CHV unverblindet beurteilt und in weitere Kategorien unterteilt (Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades, VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades, schwere Infektionen, UE, die zum Studienabbruch führen). SUE wurden im Rahmen der retrospektiven Berichterstattung ebenfalls neu bewertet, indem Pfizer selbst jedes berichtete SUE überprüfte und bewertete.

### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen in der Studie ALFA-0701 als hoch eingestuft. Dies ist in der fehlenden Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit, sowohl der Patienten als auch der behandelnden Personen, und der retrospektiven Erfassung von Nebenwirkungen begründet. Eine retrospektive Analyse der Patientenakten resultierte in einer besser überprüfbaren und objektiveren Beurteilung der Nebenwirkungen.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  und UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | GO + DNR + AraC   | DNR + AraC        | OR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        |                                         |                                         |                                  |
| Gesamtrate UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                   |                                         |                                         |                                  |
| As Treated-Population <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 129/131<br>(98,5) | 129/137<br>(94,2) | 4,00<br>[0,77; 39,20];<br>0,1190        | 1,05<br>[1,00; 1,11];<br>0,0661         | 4,31<br>[-7,77; 16,21];<br>n. b. |
| Gesamtrate SUE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                   |                                         |                                         |                                  |
| As Treated-Population <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 70/131<br>(53,4)  | 55/137<br>(40,1)  | 1,71<br>[1,02; 2,86];<br>0,0395         | 1,33<br>[1,02; 1,74];<br>0,0313         | 13,29<br>[1,18; 25,04];<br>n. b  |
| UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                   |                                         |                                         |                                  |
| As Treated-Population <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 114/131<br>(87,0) | 113/137<br>(82,5) | 1,42<br>[0,69; 2,99];<br>0,3887         | 1,06<br>[0,95; 1,17];<br>0,3121         | 4,54<br>[-7,49; 16,53];<br>n. b  |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                   |                                         |                                         |                                  |
| As Treated-Population <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41/131<br>(31,3)  | 10/137<br>(7,3)   | 5,79<br>[2,66; 13,57];<br>< 0,0001      | 4,29<br>[2,32; 8,92];<br>< 0,0001       | 24,00<br>[12,10; 35,44];<br>n. b |
| Quelle: (45)<br>a: Die Auswertung basiert auf (26).<br>b: Die Auswertung basiert auf (9).<br>c: Die Auswertung basiert auf (49).<br>d: Die Auswertung basiert auf der As Treated-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.<br><br>AraC: Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin;<br>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar;<br>OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |                   |                   |                                         |                                         |                                  |

Tabelle 4-32 zeigt eine Übersicht über die in der Studie ALFA-0701 aufgetretenen UE. Mindestens ein UE trat bei 98,5 % der Patienten im Interventionsarm und bei 94,2 % der Patienten im Kontrollarm auf. UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden für 87,0 % der Patienten unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie und für 82,5 % der Patienten mit alleiniger Chemotherapie berichtet. Somit traten UE und UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf. Patienten, die mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin behandelt wurden, hatten statistisch signifikant häufiger SUE [OR (95 %-KI): 1,71 (1,02; 2,86);  $p = 0,0395$ ] und UE, die zum Therapieabbruch führen [OR (95 %-KI): 5,79 (2,66; 13,57);  $p < 0,0001$ ].

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-33: Ergebnisse UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701                | GO + DNR + AraC  | DNR + AraC       | OR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
|------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                    | n/N<br>(%)       | n/N<br>(%)       |                                         |                                         |                                         |
| UE der Haut                        |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 14/131<br>(10,7) | 23/137<br>(16,8) | 0,59<br>[0,27; 1,27];<br>0,2033         | 0,64<br>[0,33; 1,19];<br>0,1611         | -6,10<br>[-18,07; 5,90];<br>n. b.       |
| UE der Mukosa                      |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 21/131<br>(16,0) | 9/137<br>(6,6)   | 2,72<br>[1,13; 7,00];<br>0,0227         | 2,44<br>[1,18; 5,96];<br>0,0145         | 9,46<br>[-2,64; 21,25];<br>n. b.        |
| Schmerzen                          |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 19/131<br>(14,5) | 5/137<br>(3,6)   | 4,48<br>[1,54; 15,77];<br>0,0031        | 3,97<br>[1,61; 12,47];<br>0,0018        | 10,85<br>[-1,22; 22,66];<br>n. b.       |
| UE des Gastrointestinaltraktes     |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 22/131<br>(16,8) | 14/137<br>(10,2) | 1,77<br>[0,82; 3,94];<br>0,1615         | 1,64<br>[0,88; 3,18];<br>0,1204         | 6,57<br>[-5,53; 18,44];<br>n. b.        |
| Verstopfung                        |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 1/131<br>(0,8)   | 1/137<br>(0,7)   | 1,05<br>[0,01; 82,72];<br>1,0000        | 1,05<br>[0,03; 34,99];<br>1,0000        | 0,03<br>[-11,98; 12,07];<br>n. b.       |
| Erkrankung der Lunge               |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 17/131<br>(13,0) | 19/137<br>(13,9) | 0,93<br>[0,43; 1,99];<br>0,9731         | 0,94<br>[0,50; 1,75];<br>0,8837         | -0,89<br>[-12,94; 11,07];<br>n. b.      |
| Herzrhythmusstörungen              |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 5/131<br>(3,8)   | 4/137<br>(2,9)   | 1,32<br>[0,28; 6,80];<br>0,9441         | 1,31<br>[0,32; 5,82];<br>0,7767         | 0,90<br>[-11,07; 12,94];<br>n. b.       |
| Andere kardiale UE                 |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 6/131<br>(4,6)   | 5/137<br>(3,6)   | 1,27<br>[0,31; 5,38];<br>0,9383         | 1,25<br>[0,34; 4,33];<br>0,7910         | 0,93<br>[-11,02; 12,97];<br>n. b.       |
| UE des zentralen Nervensystems     |                  |                  |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup> | 8/131<br>(6,1)   | 4/137<br>(2,9)   | 2,16<br>[0,56; 10,04];<br>0,3347        | 2,09<br>[0,64; 14,45];<br>0,2298        | 3,19<br>[-8,77; 15,19];<br>n. b.        |

| Studie<br>ALFA-0701                  | GO + DNR + AraC   | DNR + AraC        | OR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                      | n/N<br>(%)        | n/N<br>(%)        |                                         |                                         |                                         |
| UE des peripheren Nervensystems      |                   |                   |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup>   | 4/131<br>(3,1)    | 2/137<br>(1,5)    | 2,13<br>[0,30; 23,82];<br>0,6421        | 2,09<br>[0,38;15,77];<br>0,5138         | 1,59<br>[-10,41; 13,62];<br>n. b.       |
| Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades   |                   |                   |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup>   | 118/131<br>(90,1) | 107/137<br>(78,1) | 2,54<br>[1,21; 5,59];<br>0,0115         | 1,15<br>[1,04; 1,29];<br>0,0075         | 11,97<br>[-0,08; 23,80];<br>n. b.       |
| VOD/SOS-Fälle jeglichen CTCAE-Grades |                   |                   |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup>   | 6/131<br>(4,6)    | 2/137<br>(1,5)    | 3,24<br>[0,56; 33,27];<br>0,2534        | 3,14<br>[0,68; 35,00];<br>0,1529        | 3,12<br>[-8,88; 15,13];<br>n. b.        |
| Schwere Infektionen                  |                   |                   |                                         |                                         |                                         |
| As Treated-Population <sup>d</sup>   | 102/131<br>(77,9) | 106/137<br>(77,4) | 1,03<br>[0,56; 1,91];<br>1,0000         | 1,01<br>[0,88; 1,15];<br>0,9489         | 0,49<br>[-11,55;12,44];<br>n. b.        |

Quelle: (45)

a: Die Auswertung basiert auf (26).  
b: Die Auswertung basiert auf (9).  
c: Die Auswertung basiert auf (49).  
d: Die Auswertung basiert auf der *As Treated*-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

AraC: Cytarabin; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin;  
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar;  
OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/  
Sinusoidales Obstruktionssyndrom (*Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Für zehn von 13 der UE von besonderem Interesse zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. UE der Mukosa [OR (95 %-KI): 2,72 (1,13; 7,00); p = 0,0227], Schmerzen [OR (95 %-KI): 4,48 (1,54; 15,77); p = 0,0031] und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades [OR (95 %-KI): 2,54 (1,21; 5,59); p = 0,0115] treten unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin statistisch signifikant häufiger auf.



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

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in labelkonformer Verabreichung stand lediglich die direkt vergleichende Studie ALFA-0701 zur Verfügung, sodass keine quantitative Zusammenfassung im Rahmen einer Meta-Analyse erfolgen konnte.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Subgruppenanalysen werden für die Studie ALFA-0701 für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben und hämatologische Ansprechrates sowie für Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen dargestellt.

Die Tabelle 4-34 stellt einen Überblick über die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme dar. Liegt der p-Wert unter 0,05, so kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion) (30). Falls ein Beleg auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht (grau hinterlegte Zellen), wird im Folgenden eine nach Subgruppen getrennte Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt durchgeführt (Tabelle 4-35).

Um den Vorgaben des G-BA zu entsprechen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den Interaktionstests in Tabelle 4-34 für alle patientenrelevanten Endpunkte für folgende Subgruppen:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- ECOG PS (0 und 1 vs. ≥ 2)
- ELN-Risikoklassifizierung (günstig vs. intermediär vs. schlecht/ungünstig)

Die Begründungen zur Wahl der Trennpunkte von stetigen bzw. kategoriellen Merkmalen sowie weitere Informationen zum methodischen Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen sind dem Abschnitt 4.2.5.5 zu entnehmen.

**Übersichtstabelle Interaktionsterme Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-34: Interaktionsterme zu Subgruppenanalysen der ALFA-0701-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>ALFA-0701<br>Endpunkte                     | Merkmal (Interaktion, p-Wert) <sup>a</sup> |                         |                      |                                             |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
|                                                      | Alter <sup>b</sup>                         | Geschlecht <sup>c</sup> | ECOG PS <sup>d</sup> | ELN-Risiko-<br>klassifizierung <sup>e</sup> |
| <b>Mortalität<sup>f,g</sup></b>                      |                                            |                         |                      |                                             |
| Gesamtüberleben                                      | p = 0,3761                                 | p = 0,8426              | p = 0,9552           | p = 0,1709                                  |
| <b>Morbidität</b>                                    |                                            |                         |                      |                                             |
| Ereignisfreies Überleben <sup>f,g</sup>              | p = 0,8881                                 | p = 0,8208              | p = 0,7306           | p = 0,4574                                  |
| Rezidivfreies Überleben <sup>g,h</sup>               | p = 0,5093                                 | p = 0,6111              | p = 0,3199           | p = 0,3290                                  |
| Hämatologische Ansprechrate <sup>f</sup><br>(CR/CRp) | p = 0,7815                                 | p = 0,4740              | p = 0,3334           | p = 0,9853                                  |
| <b>Nebenwirkungen<sup>i</sup></b>                    |                                            |                         |                      |                                             |
| Gesamtrate UE                                        | p = n. b.                                  | p = 0,0329              | p = n. b.            | p = n. b.                                   |
| Gesamtrate SUE                                       | p = 0,8014                                 | p = 0,6789              | p = 0,9220           | p = 0,3091                                  |
| UE mit einem CTCAE-Grad $\geq 3$                     | p = 0,6475                                 | p = 0,5381              | p = 0,8707           | p = 0,5414                                  |
| UE, die zum Therapieabbruch führen                   | p = 0,8194                                 | p = 0,1033              | p = 0,5558           | p = 0,6247                                  |
| <i>UE von besonderem Interesse</i>                   |                                            |                         |                      |                                             |
| UE der Haut                                          | p = 0,8631                                 | p = 0,5391              | p = 0,0042           | p = 0,1657                                  |
| UE der Mukosa                                        | p = 0,7893                                 | p = 0,3064              | p = 0,6047           | p = 0,1838                                  |
| Schmerzen                                            | p = 0,0640                                 | p = 0,2146              | p = 0,9809           | p = 0,2729                                  |
| UE des Gastrointestinaltraktes                       | p = 0,2485                                 | p = 0,2705              | p = 0,2877           | p = 0,9082                                  |
| Verstopfung                                          | p = n. b.                                  | p = 0,9999              | p = n. b.            | p = 0,9082                                  |
| Erkrankungen der Lunge                               | p = 0,3001                                 | p = 0,7170              | p = 0,9788           | p = 0,0564                                  |
| Herzrhythmusstörungen                                | p = 0,0650                                 | p = n. b.               | p = n. b.            | p = 0,5450                                  |
| Andere kardiale UE                                   | p = n. b.                                  | p = 0,4766              | p = 0,9805           | p = 0,7108                                  |
| UE des zentralen Nervensystems                       | p = n. b.                                  | p = 0,9175              | p = n. b.            | p = 0,7108                                  |
| UE des peripheren Nervensystems                      | p = n. b.                                  | p = 0,3924              | p = n. b.            | p = 0,7108                                  |
| Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades                   | p = 0,0516                                 | p = 0,0447              | p = 0,7232           | p = 0,4855                                  |

| Studie<br><b>ALFA-0701</b><br><b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Merkmal (Interaktion, p-Wert) <sup>a</sup> |                         |                      |                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Alter <sup>b</sup>                         | Geschlecht <sup>c</sup> | ECOG PS <sup>d</sup> | ELN-Risiko-<br>klassifizierung <sup>e</sup> |
| VOD/SOS-Fälle<br>jeglichen<br>CTCAE-Grades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | p = n. b.                                  | p = 0,4863              | p = n. b.            | p = 0,9999                                  |
| Schwere Infektionen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | p = 0,9644                                 | p = 0,8865              | p = 0,4867           | p = 0,7948                                  |
| <p>Quelle: (45)</p> <p>a: Der Interaktionstest (p-Wert) basiert auf dem Wald-Chi<sup>2</sup>-Test auf Basis des <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modells oder auf Basis der <i>Generalized Estimating Equations</i> für binomiale Verteilungen mit <i>log-Link</i>.</p> <p>b: &lt; 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre.</p> <p>c: Weiblich vs. männlich.</p> <p>d: ECOG PS 0 und 1 vs. ≥ 2.</p> <p>e: Günstig vs. intermediär vs. ungünstig.</p> <p>f: Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.</p> <p>g: Datenschnitt zum 30.04.2013.</p> <p>h: Die Auswertung basiert auf allen Patienten der mITT-Population, die eine CR oder CRp erreicht hatten.</p> <p>i: Die Auswertung basiert auf der <i>As Treated</i>-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission (<i>Complete Remission</i>); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; DNR: Daunorubicin; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; ELN: <i>European LeukemiaNet</i>; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mITT: <i>Modifizierte Intention to Treat</i>; n. b.: Nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom (<i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i>)</p> |                                            |                         |                      |                                             |

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird im Folgenden für die Belege eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt. Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg ( $p < 0,05$ ). Wird nicht adjustiert, ergeben sich zu erwartende falsch positive Testergebnisse.

### Mortalität

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-34).

### Morbidität

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben und hämatologische Ansprechraten ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-34).

### *Nebenwirkungen*

Die Subgruppenanalysen zu den 17 Endpunkten dieser Nutzendimension ergeben drei Belege für eine Effektmodifikation, und zwar für die Gesamtrate UE (Geschlecht) und zwei UE von besonderem Interesse (UE der Haut nach ECOG PS und Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades nach Geschlecht) (Tabelle 4-34). Bevor eine abschließende Einschätzung zur Effektmodifikation erfolgt, werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Belegen auf eine Effektmodifikation detailliert dargestellt (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert < 0,05) für eine Interaktion für Endpunkte der Nutzendimension *Nebenwirkungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkte<br>Stratifizierungsvariable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | GO +DNR + AraC  | DNR + AraC       | OR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>a</sup> | RR<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n/N<br>(%)      | n/N<br>(%)       |                                         |                                         |                                         |
| Gesamtrate UE <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                  | Interaktionstest: p = 0,0329            |                                         |                                         |
| Geschlecht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                  |                                         |                                         |                                         |
| weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 58/59<br>(98,3) | 76/77<br>(98,7)  | 0,76<br>[0,01; 60,93];<br>p = 1,000     | 1,00<br>[0,92; 1,06];<br>p = 0,9708     | -0,40<br>[-17,24; 16,45];<br>p = n. b.  |
| männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 71/72<br>(98,6) | 53/60<br>(88,3)  | 9,38<br>[1,13; 428,43];<br>p = 0,0330   | 1,12<br>[1,02; 1,27];<br>p = 0,0166     | 10,28<br>[-6,99; 27,10];<br>p = n. b.   |
| UE von besonderem Interesse <sup>d</sup> – UE der Haut                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                 |                  | Interaktionstest: p = 0,0042            |                                         |                                         |
| ECOG PS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                  |                                         |                                         |                                         |
| 0 und 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8/118<br>(6,8)  | 21/119<br>(17,6) | 0,34<br>[0,12; 0,85];<br>p = 0,0173     | 0,38<br>[0,16; 0,82];<br>p = 0,0111     | -10,87<br>[-23,43; 1,76];<br>p = n. b.  |
| ≥ 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6/13<br>(46,2)  | 2/18<br>(11,1)   | 6,86<br>[0,87; 80,23];<br>p = 0,0747    | 4,15<br>[1,08; 45,35];<br>p = 0,0388    | 35,04<br>[-0,75; 64,96];<br>p = n. b.   |
| UE von besonderem Interesse <sup>d</sup> – Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                  | Interaktionstest: p = 0,0447            |                                         |                                         |
| Geschlecht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                 |                  |                                         |                                         |                                         |
| weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 53/59<br>(89,8) | 66/77<br>(85,7)  | 1,47<br>[0,46; 5,17];<br>p = 0,6534     | 1,05<br>[0,91; 1,20];<br>p = 0,6373     | 4,12<br>[-12,69; 20,92];<br>p = n. b.   |
| männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 65/72<br>(90,3) | 41/60<br>(68,3)  | 4,30<br>[1,55; 13,08];<br>p = 0,0031    | 1,32<br>[1,08; 1,65];<br>p = 0,0018     | 21,94<br>[4,74; 38,19];<br>p = n. b.    |
| Quelle: (45)<br>a: Die Auswertung basiert auf (26).<br>b: Die Auswertung basiert auf (9).<br>c: Die Auswertung basiert auf (49).<br>d: Die Auswertung basiert auf der As Treated-Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.<br><br>AraC: Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNR: Daunorubicin; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl eingeschlossener Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis |                 |                  |                                         |                                         |                                         |

*Endpunkt Gesamtrate UE – Geschlecht*

Der Interaktionstest ergibt einen Beleg ( $p = 0,0329$ ) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Die Effekte in den Gruppen *weiblich* und *männlich* sind nicht gleichgerichtet, jedoch sind die Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollarm weder bei Männern [OR (95 %-KI): 9,38 (1,13; 428,43);  $p = 0,0747$ ] noch bei Frauen [OR (95 %-KI): 0,76 (0,01; 60,93);  $p = 1,000$ ] signifikant. Daher ist von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin durch das Geschlecht auszugehen.

*Endpunkt UE von besonderem Interesse (UE der Haut) – ECOG PS*

Der Interaktionstest ergibt einen Beleg ( $p = 0,0042$ ) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch den ECOG PS. Die Effekte in den Subgruppen sind nicht gleichgerichtet. Während nach Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin UE der Haut in der Subgruppe mit  $ECOG\ PS \geq 2$  im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant häufiger auftreten [OR (95 %-KI): 6,86 (0,87; 80,23);  $p = 0,0747$ ], zeigt sich im Interventionsarm in der Subgruppe *ECOG PS 0 und 1* eine im Vergleich zum Kontrollarm geringere Häufigkeit [OR (95 %-KI): 0,34 (0,12; 0,85);  $p = 0,0173$ ]. Dies ist weder durch die Pharmakodynamik oder -kinetik des Wirkstoffes, noch durch die Pathophysiologie der Erkrankung medizinisch plausibel begründbar. Eine Modifikation des Behandlungseffektes von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin durch den ECOG PS kann damit nicht ausgeschlossen werden, wird jedoch aufgrund der fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

*Endpunkt UE von besonderem Interesse (Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades) – Geschlecht*

Der Interaktionstest ergibt einen Beleg ( $p = 0,0447$ ) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Die Effekte in den Gruppen *weiblich* und *männlich* sind gleichgerichtet, daher ist von keiner Modifikation des Behandlungseffektes von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin durch das Geschlecht auszugehen.

Schlussfolgerung Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Nutzendimension *Morbidität* ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation.

Bei der Auswertung der Endpunkte zu der Nutzendimension Nebenwirkungen zeigt sich bei insgesamt drei Interaktionstests ein Beleg für eine Effektmodifikation (Gesamtrate UE:  $p = 0,0329$ , UE der Haut:  $p = 0,0042$ ; Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades:  $p = 0,0447$ ). Hinsichtlich Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades und Gesamtrate UE spricht die genauere Analyse gegen eine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Geschlecht. Für UE der Haut nach ECOG PS kann eine Modifikation nicht ausgeschlossen werden, es wird jedoch ein Einfluss der Subgruppenzugehörigkeit aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen. Die drei Belege für Effektmodifikationen werden folglich als Zufallsbefunde betrachtet. Dafür spricht außerdem, dass eine Effektmodifikation nicht für eine Subgruppe konsistent über verschiedene Endpunkte hinweg beobachtet werden konnte.

Damit ist insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppenparameter Alter, Geschlecht, ECOG PS, ELN-Risikoklassifizierung auszugehen. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin über alle Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent ist.



#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.2.2 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, gelten durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701 (44).

Es handelt sich bei der ALFA-0701 um eine von der ALFA initiierte IRR-Studie. Die Studie wurde vollständig von der ALFA-Studiengruppe geplant und in 26 hämatologischen Zentren in Frankreich durchgeführt. Das Studienzentrum CHV fungierte als Sponsor und hatte mit der Sammlung der Daten eine verwaltende Funktion inne. Das Unternehmen Wyeth, welches im Jahr 2009 von Pfizer akquiriert wurde, unterstützte die Studie durch Bereitstellung der Studienmedikation.

Die ALFA-0701-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, bei der nicht vorbehandelte AML-Patienten im Alter von 50 bis 70 Jahren entweder mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin im Interventionsarm oder allein mit Daunorubicin und Cytarabin im Kontrollarm behandelt worden sind. In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten dem Interventionsarm (Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin) oder dem Kontrollarm (Daunorubicin + Cytarabin) in einem Verhältnis von 1:1 verdeckt zugeteilt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung von Prüfern und Patienten als *hoch* eingestuft.

Als patientenrelevante Nutzendimensionen wurden *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen* betrachtet. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden überwiegend Ereigniszeit-Analysen für die Bewertung des Behandlungseffektes herangezogen. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben. Die Endpunkte hämatologische Ansprechraten und Nebenwirkungen wurden dichotomisiert ausgewertet.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Das mediane Gesamtüberleben beträgt bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 27,5 Monate und bei Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin 21,8 Monate. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [HR (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093);  $p = 0,1646$ ].

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen Gesamtüberleben zeigen keine Belege für eine Effektmodifikation. Damit ist der Behandlungseffekt von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt der Gesamtpopulation konsistent.

**Fazit:** Die zusätzliche Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin zeigt im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie keinen statistisch signifikanten, jedoch einen numerischen Vorteil in der Nutzendimension *Mortalität*.

## Morbidität

### *Ereignisfreies Überleben*

In der maßgeblichen Analyse (Datenschnitt 30.04.2013) beträgt das mediane ereignisfreie Überleben bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 14,2 Monate im Vergleich zu 8,5 Monaten bei alleiniger Gabe von Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,705 (0,536; 0,928);  $p = 0,0121$ ].

Die supportive Analyse des ereignisfreien Überlebens zum Datenschnitt 01.08.2011 bestätigt den Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie in der maßgeblichen Analyse. Das mediane ereignisfreie Überleben beträgt für die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 13,6 Monate im Vergleich zu 8,5 Monaten nach Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin im ereignisfreien Überleben ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,661 (0,491; 0,891);  $p = 0,0059$ ]. Die supportive Analyse stützt den Vorteil unter einer *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin und somit die Robustheit der Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

### *Rezidivfreies Überleben*

Die maßgebliche Analyse ergibt für das rezidivfreie Überleben im Median 21,7 Monate im Interventionsarm und 12,1 Monaten im Kontrollarm. Dieser Vorteil unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922);  $p = 0,0144$ ].

Die Ergebnisse der supportiven Analyse des rezidivfreien Überlebens zum Datenschnitt 01.08.2011 sind in Einklang mit der maßgeblichen Analyse. Die supportive Analyse zeigt ein medianes rezidivfreies Überleben von 27,6 Monaten unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin im Vergleich zu 12,0 Monaten unter alleiniger Behandlung mit Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,577 (0,392; 0,852);  $p = 0,0051$ ]. Die supportive Analyse stützt auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens den Vorteil von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie und somit die Robustheit der Ergebnisse der maßgeblichen Analyse.

### *Hämatologische Ansprechrate*

Die Auswertung der hämatologischen Ansprechrate zeigt einen Anteil von 74,1 % Patienten mit CR/CRp im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm und 70,6 % Patienten im Kontrollarm. Dieser numerische Vorteil ist statistisch nicht signifikant [OR (95 %-KI): 1,19 (0,67; 2,10);  $p = 0,6134$ ].

Die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben und hämatologische Ansprechrate ergeben keine Belege für eine Effektmodifikation.

**Fazit:** Die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Chemotherapie resultiert im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie in einem signifikant verlängerten ereignisfreien sowie rezidivfreien Überleben. Hinsichtlich der Nutzendimension *Morbidität* erzielt die zusätzliche Gabe von Gemtuzumab Ozogamicin damit eine bessere Wirksamkeit als die alleinige Standardchemotherapie.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUE, UE CTCAE-Grad $\geq 3$ und UE, die zum Therapieabbruch führen*

Patienten, die zusätzlich zur Standardchemotherapie mit Gemtuzumab Ozogamicin behandelt wurden, hatten statistisch signifikant häufiger SUE [OR (95 %-KI): 1,71 (1,02; 2,86);  $p = 0,0395$ ] und UE, die zum Therapieabbruch führen [OR (95 %-KI): 5,79 (2,66; 13,57);  $p < 0,0001$ ]. Unerwünschte Ereignisse (insgesamt) und UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  treten in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf.

#### *UE von besonderem Interesse*

Für zehn von 13 der UE von besonderem Interesse zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Lediglich UE der Mukosa [OR (95 %-KI): 2,72 (1,13; 7,00);  $p = 0,0227$ ], Schmerzen [OR (95 %-KI): 4,48 (1,54; 15,77);  $p = 0,0031$ ] und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades [OR (95 %-KI): 2,54 (1,21; 5,59);  $p = 0,0115$ ] treten unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant häufiger auf.

Die Subgruppenanalysen zu den 17 Endpunkten dieser Nutzendimension ergeben für die Gesamtrate UE (nach Geschlecht) und zwei UE von besonderem Interesse (UE der Haut nach ECOG PS und Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades nach Geschlecht) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Diese drei Belege für Effektmodifikationen werden als Zufallsbefunde betrachtet. Folglich ist der Behandlungseffekt von Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent.

**Fazit:** Unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie kommt es statistisch gesehen signifikant häufiger zu SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, UE der Mukosa, Schmerzen und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades als im Kontrollarm. Die Zusammenschau der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Nebenwirkungen* zeigt, dass kein Vorteil durch eine *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie abzuleiten ist. Da die auftretenden Nebenwirkungen jedoch – auch gemäß EMA-Bewertung (22) – kontrollierbar sind, ist von keinem größeren Schaden durch die *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin auszugehen.

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

###### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-therapie 1> | <Vergleichs-therapie 2> | <Vergleichs-therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                         | •                       | •                       |
| 2              | <Studie 2> | •            |                         | •                       |                         |
|                | <Studie 3> | •            |                         | •                       |                         |
| 1              | <Studie 4> |              | •                       | •                       | •                       |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                    |                         |                         |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1> |                                                                                                        |
|            |                                                                                                        |
|            |                                                                                                        |

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |                                                                                                  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>                                                                             | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |                                                                                                  |                      |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |                                        |                                          |                            |
|            |                                |                                        |                                          |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

**4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

**4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

**4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Aufgrund der *Orphan Designation* gelten medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, durch die Zulassung, die durch die EU Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17). Demnach ist die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise laut Verfo des G-BA, 5. Kapitel (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V), geregelt in § 12 Abs. 1 Satz 1, *per se* nicht notwendig. Der Vollständigkeit halber wurde die Bewertung der Aussagekraft durchgeführt und die Ergebnisse an dieser Stelle zusammenfassend dargestellt.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin wurde die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Zulassungsstudie ALFA-0701 herangezogen (44). Dabei handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib (27). Die ALFA-0701-Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der *Cochrane*-Kriterien zur Bewertung des potenziellen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) bezüglich der Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente herangezogen und die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte im vorliegenden Modul 4A dargestellt.

Bei der pivotalen Zulassungsstudie ALFA-0701, einer IIR der ALFA, handelt es sich um eine RCT, bei der die Patienten verdeckt und unabhängig den beiden Therapiearmen zugeordnet wurden. Weiterhin wurden im Rahmen eines unabhängigen GCP-Audits keine kritischen Punkte bzgl. Patientenrecht, Sicherheit oder einer Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie aufgrund des offenen Studiendesigns in Kombination mit den sonstigen endpunktübergreifenden Aspekten, die zu Verzerrungen führen können, als hoch bewertet. Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden anhand von patientenrelevanten Endpunkten die in der AM-NutzenV festgelegten Nutzendimensionen *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben, hämatologische Ansprechraten) und *Nebenwirkungen* berücksichtigt. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bei Gemtuzumab Ozogamicin handelt es sich um ein OD gemäß *Orphan Designation* in der Europäischen Union vom 18.10.2000 (EU/3/00/005) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (18). Im Rahmen der Zulassung wurde die *Orphan Designation* routinemäßig erneut überprüft und ist am 27.02.2018 bestätigt worden (*Market Authorisation Number* EU/1/18/1277/001) (17).

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 19.04.2018 vergeben wurde, gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V, als belegt (17).

Aufgrund der *Orphan Designation* wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie auf Basis der pivotalen randomisierten klinischen Phase-III-Zulassungsstudie ALFA-0701 bestimmt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Nebenwirkungen*, die im vorliegenden Modul 4A anhand verschiedener Endpunkte operationalisiert wurden. Dabei werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

#### Mortalität

- Gesamtüberleben

#### Morbidität

- Ereignisfreies Überleben
- Rezidivfreies Überleben
- Hämatologische Ansprechrate (CR/CRp)

#### Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE
- Gesamtrate SUE
- UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
  - UE der Haut
  - UE der Mukosa
  - Schmerzen
  - UE des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
  - Verstopfung
  - Erkrankungen der Lunge
  - Herzrhythmusstörungen
  - Andere kardiale UE
  - UE des zentralen Nervensystems
  - UE des peripheren Nervensystems
  - Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades
  - VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades
  - Schwere Infektionen



Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-45 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse bestimmt.

Tabelle 4-45: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Endpunkte<br>ALFA-0701                               | Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>(GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)                                                                                                    | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Mortalität <sup>a,b</sup>                            |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| Gesamtüberleben                                      | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,807 [0,596; 1,093]; p = 0,1646                                                                                                                      | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| Morbidität                                           |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| Ereignisfreies Überleben <sup>a,b</sup>              | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,705 [0,536; 0,928]; p = 0,0121                                                                                                                      | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| Rezidivfreies Überleben <sup>b,d</sup>               | HR <sup>c</sup> [95 %-KI]: 0,656 [0,466; 0,922]; p = 0,0144                                                                                                                      |                                            |
| Hämatologische<br>Ansprechrate (CR/CRp) <sup>a</sup> | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,19 [0,67; 2,10]; p = 0,6134<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; p = 0,5410<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,49 [-8,20; 15,50]; n. b.    |                                            |
| Nebenwirkungen <sup>h</sup>                          |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| UE                                                   | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 4,00 [0,77; 39,20]; p = 0,1190<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [1,00; 1,11]; p = 0,0661<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 4,31 [-7,77; 16,21]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| SUE                                                  | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,71 [1,02; 2,86]; p = 0,0395<br>RR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,33 [1,02; 1,74]; p = 0,0313<br>RD <sup>f</sup> [95 %-KI]: 13,29 [1,18; 25,04]; n. b.    |                                            |
| UE mit einem<br>CTCAE-Grad ≥ 3                       | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,42 [0,69; 2,99]; p = 0,3887<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,06 [0,95; 1,17]; p = 0,3121<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 4,54 [-7,49; 16,53]; n. b.    |                                            |
| UE, die zum Therapie-<br>abbruch geführt haben       | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 5,79 [2,66; 13,57]; p < 0,0001<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 4,29 [2,32; 8,92]; p < 0,0001<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 24,00 [12,10; 35,44]; n. b.  |                                            |
| UE von besonderem Interesse                          |                                                                                                                                                                                  |                                            |
| UE der Haut                                          | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 0,59 [0,27; 1,27]; p = 0,2033<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 0,64 [0,33; 1,19]; p = 0,1611<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: -6,10 [-18,07; 5,90]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| UE der Mukosa                                        | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,72 [1,13; 7,00]; p = 0,0227<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,44 [1,18; 5,96]; p = 0,0145<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 9,46 [-2,64; 21,25]; n. b.    |                                            |
| Schmerzen                                            | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 4,48 [1,54; 15,77]; p = 0,0031<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 3,97 [1,61; 12,47]; p = 0,0018<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 10,85 [-1,22; 22,66]; n. b. |                                            |
| UE des<br>Gastrointestinaltraktes                    | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,77 [0,82; 3,94]; p = 0,1615<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,64 [0,88; 3,18]; p = 0,1204<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 6,57 [-5,53; 18,44]; n. b.    |                                            |
| Verstopfung                                          | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,01; 82,72]; p = 1,0000<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,05 [0,03; 34,99]; p = 1,0000<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,03 [-11,98; 12,07]; n. b. |                                            |
| Erkrankung der Lunge                                 | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 0,93 [0,43; 1,99]; p = 0,9731<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 0,94 [0,50; 1,75]; p = 0,8837<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: -0,89 [-12,94; 11,07]; n. b.  |                                            |

| Endpunkte<br>ALFA-0701                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ereignis/Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<br>(GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC)                                                                                                    | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Herzrhythmusstörungen</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,32 [0,28; 6,80]; p = 0,9441<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,31 [0,32; 5,82]; p = 0,7767<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,90 [-11,07; 12,94]; n. b.   | Nicht<br>quantifizierbarer<br>Zusatznutzen |
| <i>Andere kardiale UE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,27 [0,31; 5,38]; p = 0,9383<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,25 [0,34; 4,33]; p = 0,7910<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,93 [-11,02; 12,97]; n. b.   |                                            |
| <i>UE des zentralen<br/>Nervensystems</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,16 [0,56; 10,04]; p = 0,3347<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,09 [0,64; 14,45]; p = 0,2298<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,19 [-8,77; 15,19]; n. b.  |                                            |
| <i>UE des peripheren<br/>Nervensystems</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,13 [0,30; 23,82]; p = 0,6421<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 2,09 [0,38; 15,77]; p = 0,5138<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 1,59 [-10,41; 13,62]; n. b. |                                            |
| <i>Hämorrhagie jeglichen<br/>CTCAE-Grades</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 2,54 [1,21; 5,59]; p = 0,0115<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,15 [1,04; 1,29]; p = 0,0075<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 11,97 [-0,08; 23,80]; n. b.   |                                            |
| <i>VOD/SOS-Fälle jeglichen<br/>CTCAE-Grades</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 3,24 [0,56; 33,27]; p = 0,2534<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 3,14 [0,68; 35,00]; p = 0,1529<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 3,12 [-8,88; 15,13]; n. b.  |                                            |
| <i>Schwere Infektionen</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | OR <sup>e</sup> [95 %-KI]: 1,03 [0,56; 1,91]; p = 1,0000<br>RR <sup>f</sup> [95 %-KI]: 1,01 [0,88; 1,15]; p = 0,9489<br>RD <sup>g</sup> [95 %-KI]: 0,49 [-11,55; 12,44]; n. b.   |                                            |
| Quellen: (44, 45)<br>a: Die Auswertung basiert auf der mITT-Population, welche alle Patienten umfasst, die randomisiert wurden, es sei denn, es wurde vor<br>Behandlungsbeginn die Einverständniserklärung zurückgezogen bzw. es lag keine vor.<br>b: Datenschnitt 30.04.2013.<br>c: Die Berechnung des HR basiert auf dem <i>Cox Proportional Hazard</i> -Modell. Der entsprechende zweiseitige p-Wert wurde durch den<br><i>Log-Rank</i> -Test ermittelt.<br>d: Das rezidivfreie Überleben ist definiert über den Zeitpunkt vom Erreichen einer CR oder CRp bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder<br>bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Auswertung basiert auf den Patienten der mITT, die eine<br>CR oder CRp erreicht hatten.<br>e: Die Auswertung basiert auf (26).<br>f: Die Auswertung basiert auf (9).<br>g: Die Auswertung basiert auf (49).<br>h: Die Auswertung basiert auf der <i>As Treated</i> -Population, welche alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der<br>Studienmedikation erhalten haben. Datenschnitt: 01.11.2013.<br>AraC: Cytarabin; CR: Komplette Remission ( <i>Complete Remission</i> ); CRp: Komplette Remission mit verbleibender Thrombozytopenie;<br>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: <i>Hazard Ratio</i> ;<br>KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte <i>Intention to Treat</i> ; n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz;<br>RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VOD/SOS: Venookklusive<br>Lebererkrankung/Sinusoidales Obstruktionssyndrom ( <i>Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome</i> ) |                                                                                                                                                                                  |                                            |

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzen-dimensionen aus der obenstehenden Tabelle 4-45 im Einzelnen diskutiert und das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet. Das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt gilt für die Patientenpopulation mit Zusatznutzen, d. h. für Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL.

Die AML ist eine seltene, heterogene Neoplasie des blutbildenden Systems, die durch einen fulminanten und prognostisch sehr ungünstigen Krankheitsverlauf gekennzeichnet ist (12). Aufgrund der hohen Proliferationsraten entwickelt sich die AML rasant, sodass diese Erkrankung unbehandelt in der Regel innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tode der betroffenen Patienten führt und daher mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (11, 12). Das Gesamtüberleben der Patienten mit neu diagnostizierter AML ist gering und beträgt bei den unter 60-Jährigen bis zu 40 %, bei den über 60-Jährigen nur etwa 10 % bis 20 % (4, 32, 47, 53). Derzeitiger Therapiestandard ist, sowohl in Deutschland als auch international, eine Standardinduktionschemotherapie mit einer kombinierten Verabreichung eines Anthrazyklins (z. B. Daunorubicin) zusammen mit Cytarabin im 3+7-Kombinationsschema (3, 14, 15, 25, 40). Dieses Chemotherapieregime ist seit mehr als vier Jahrzehnten aus Mangel an weiteren effektiven Therapien Behandlungsstandard (4-6, 56). Durch die ungünstige Prognose, die hohe Mortalität und die limitierten Behandlungsoptionen existiert ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, welche das krankheitsfreie Überleben verbessern, eine Remission hervorrufen und somit letztlich das Gesamtüberleben dieser schwer erkrankten Patienten verlängern und dabei ein tolerierbares bzw. günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (4-6, 56).

Mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Midostaurin, welcher in der Induktions- und Konsolidierungsphase mit Chemotherapeutika kombiniert wird, steht seit kurzem eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Die Gabe von Midostaurin führte im Vergleich zur alleinigen Gabe der Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen Überlebens von bestimmten AML-Patienten (39). Allerdings steht diese Behandlungsoption nur bei Vorliegen einer *FLT3*-Mutation, die ca. 30 % der AML-Patienten betrifft, zur Verfügung (51). Patienten ohne *FLT3*-Mutationen sind weiterhin auf eine Standardinduktionschemotherapie nach dem 3+7-Schema ohne Midostaurin-Gabe angewiesen.

Gemtuzumab Ozogamicin unterscheidet sich im Wirkmechanismus aufgrund seiner immunologischen Komponente maßgeblich von den im Anwendungsgebiet bisher zugelassenen Arzneimitteln. Da sich Gemtuzumab Ozogamicin gegen das Oberflächenantigen CD33, das bei ca. 90 % der AML-Patienten exprimiert wird, richtet (35, 43, 46), kommt es – im Gegensatz zu Midostaurin – für den überwiegenden Teil der AML-Patienten als Therapieoption in Frage.

### **Mortalität**

Das Gesamtüberleben ist der Endpunkt, der am häufigsten als Bewertungsgrundlage für die Zulassung neuer Therapien verwendet wird (15). In der Studie ALFA-0701 beträgt das mediane Gesamtüberleben bei Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin 27,5 Monate, womit diese Patienten im Median fast sechs Monate länger lebten als Patienten mit alleiniger Chemotherapie (21,8 Monate) [HR (95 %-KI): 0,807 (0,596; 1,093);  $p = 0,1646$ ]. Zur Bewertung der Ergebnisse des Gesamtüberlebens von Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit einer Standardchemotherapie ist zu beachten, dass die in den Behandlungsarmen unterschiedliche Anwendung von *Salvage*- und Nachfolgetherapien ein möglicher Faktor ist, weshalb sich der weiter unten beschriebene signifikante Vorteil im ereignis- und rezidivfreien Überleben nicht auf einen entsprechend signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben überträgt. So erhielten im Kontrollarm 30 Patienten (22,1 %) und im Interventionsarm zwei Patienten (1,5 %) Gemtuzumab Ozogamicin als *Follow-up*-Therapie im Rahmen eines Härtefall-Programmes (*Compassionate Use*). Weiterhin unterzogen sich 53 Patienten (39,0 %) im Kontrollarm einer SZT, während dies im Interventionsarm nur 32 Patienten (23,7 %) betraf (44, 55). Mit einem numerischen Vorteil gegenüber einer alleinigen Chemotherapie adressiert eine AML-Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin den Bedarf nach einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

### **Morbidität**

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben berücksichtigt der Endpunkt ereignisfreies Überleben das Induktionsversagen, das Auftreten eines Rezidivs und den Tod und kann – gemäß ELN-Leitlinie und Bewertung der EMA – somit die Wirksamkeit einer Behandlung in besserem Maße widerspiegeln (16, 37, 41, 50). In der maßgeblichen Analyse (Datenschnitt 30.04.2013) beträgt das mediane ereignisfreie Überleben unter einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin 14,2 Monate und ist somit etwa sechs Monate länger als unter alleiniger Gabe von Daunorubicin + Cytarabin. Dieser Vorteil unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,705 (0,536; 0,928);  $p = 0,0121$ ]. Im Rahmen der Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin wurde das ereignisfreie Überleben als relevanter und klinisch bedeutender Endpunkt für die AML angesehen. Ein Rezidiv tritt bei AML-Patienten für gewöhnlich früh auf, sodass Patienten mit verlängertem ereignisfreiem Überleben von einer verlängerten therapiefreien Phase profitieren (22).

Weiterhin wurde in der ALFA-0701-Studie das rezidivfreie Überleben ausgewertet. Unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin beträgt das rezidivfreie Überleben im Median 21,7 Monate und ist somit im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie um etwa neun Monate verlängert. Dieser Vorteil unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie ist statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,656 (0,466; 0,922);  $p = 0,0144$ ]. Da ein Rezidiv erst nach einem hämatologischen Ansprechen eintritt, wurde gemäß einer medizinisch sinnvollen Definition das rezidivfreie Überleben nur für Patienten mit einer CR/CRp ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Da die Patientencharakteristika, d. h. die zu Studienbeginn bekannten Faktoren, zwischen der CR/CRp-Population und der ITT-Population vergleichbar sind, wird davon ausgegangen, dass die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zu keiner erhöhten Verzerrung der Ergebnisse und damit der Aussagekraft des Endpunktes führt.

Aus Sicht des G-BA sind Ereignisse, die bei potenziell kurativer Therapieintention ein Versagen der Therapie – und damit ein Versagen einer potenziellen Heilung der AML – widerspiegeln, patientenrelevant (29). Solche Ereignisse können Induktionsversagen, Auftreten eines Rezidivs und nicht zuletzt Tod sein (21, 29). Das heißt ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben, welche diese interessierenden Ereignisse berücksichtigen, werden als patientenrelevante Endpunkte für eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie angesehen. Beide *Time to Event*-Analysen ermöglichen zusammen die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben und dadurch eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Zusammenfassend wird Patienten durch die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin eine länger andauernde Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion und damit einhergehend mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen, ermöglicht (2, 14). AML-Patienten, die in der Regel unter früh auftretenden Rezidiven leiden, profitieren durch die länger andauernde Remission von einer verlängerten therapiefreien Phase, indem eine belastende Chemotherapie oder SZT hinausgezögert oder vermieden werden kann (22). So bleibt außerdem mehr Zeit für die Suche eines geeigneten Spenders für eine allogene SZT.

Die Auswertung der hämatologischen Ansprechrate zeigt einen Anteil von 74,1 % Patienten mit CR/CRp im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm und 70,6 % Patienten im Kontrollarm. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant [OR (95 %-KI): 1,19 (0,67; 2,10);  $p = 0,6134$ ].

## Nebenwirkungen

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen zeigt, dass kein Vorteil durch die *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie abzuleiten ist. Unter Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin in Kombination mit Daunorubicin und Cytarabin kommt es statistisch gesehen signifikant häufiger zu SUE [OR (95 %-KI): 1,71 (1,02; 2,86);  $p = 0,0395$ ] und UE, die zum Therapieabbruch führen [OR (95 %-KI): 5,79 (2,66; 13,57);  $p < 0,0001$ ], UE der Mukosa [OR (95 %-KI): 2,72 (1,13; 7,00);  $p = 0,0227$ ], Schmerzen [OR (95 %-KI): 4,48 (1,54; 15,77);  $p = 0,0031$ ] und Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades [OR (95 %-KI): 2,54 (1,21; 5,59);  $p = 0,0115$ ] als im Kontrollarm mit alleiniger Chemotherapie. Kein Unterschied zwischen den Therapiearmen zeigt sich bei der Gesamtrate UE und bei UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  sowie bei zehn von 13 UE von besonderem Interesse.

Die EMA stellt Hämorrhagien, VOD/SOS-Fälle, Infektionen und Thrombozytopenien jeweils vom CTCAE-Grad 3 und 4 als nachteilige Effekte dar. Im Hinblick auf Infektionen vom CTCAE-Grad 3 und 4 beträgt der Unterschied zwischen dem Gemtuzumab Ozogamicin-Arm und dem Kontrollarm 1,9 % (76,3 % vs 74,4 %). Die von der EMA dargestellten Ergebnisse decken sich mit den hier vorgelegten Auswertungen, die keinen signifikanten Unterschied bei schweren Infektionen zeigen. Für VOD/SOS-Fälle jeglichen CTCAE-Grades zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede. Es ist auch nicht davon auszugehen, dass sich signifikante Unterschiede bei der von der EMA gewählten Betrachtung von VOD/SOS-Fällen vom CTCAE-Grades 3 und 4 gezeigt hätten. Im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm traten VOD/SOS-Fälle jeglichen Schweregrads auf (sechs Fälle insgesamt, davon drei vom CTCAE-Grad 3 und 4), wohingegen im Kontrollarm nur VOD/SOS-Fälle vom CTCAE-Grad 3 und 4 vorkamen (insgesamt zwei Fälle). Die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch im Gemtuzumab Ozogamicin-Arm geführt haben, waren Thrombozytopenien (20 von 40 Patienten). Bei keinem Patienten aus dem Kontrollarm hat eine Thrombozytopenie zum Studienabbruch geführt.

Der nachteilige Effekt in der EMA-Auswertung spiegelt sich in den hier vorgelegten Ergebnissen in den signifikant häufigeren UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, wider (Gemtuzumab Ozogamicin-Arm: 41; Kontrollarm: 10). Zusammenfassend sind gemäß Bewertung der EMA im Zusammenhang mit Gemtuzumab Ozogamicin auftretende Nebenwirkungen kontrollierbar, weshalb von keinem größeren Schaden durch eine Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie auszugehen ist (22). Die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie zeigen, dass Risiken wie VOD, Infektionen oder Myelosuppression ein generelles Problem der AML darstellen, welches auch bei anderen Therapieverfahren ohne Gemtuzumab Ozogamicin auftritt (44).

Die von der EMA nicht erteilte Zulassung von Gemtuzumab Ozogamicin im Jahr 2008 begründete sich unter anderem auf Sicherheitsbedenken, denen einarmige Phase-II-Studien mit höherer Dosierung von Gemtuzumab Ozogamicin in Monotherapie bei refraktären AML-Patienten zugrunde lagen (19). Die Erfahrungen der ersten Studien führten dazu, dass Gemtuzumab Ozogamicin nun fraktioniert, in Kombination mit einer 3+7-Standardchemotherapie und bei Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL, zugelassen ist (7, 23, 52). Dadurch wurde das Sicherheitsprofil wesentlich verbessert. Die ALFA-0701-Studie zeigt, dass Risiken wie VOD, Infektionen oder Myelosuppression ein generelles Problem der AML darstellen und auch bei anderen Therapieverfahren ohne Gemtuzumab Ozogamicin auftreten.

### **Alle Nutzendimensionen**

In der Zusammenschau zeigen die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin numerische Vorteile einer Kombinationsbehandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin beim Gesamtüberleben und der hämatologischen Ansprechrate. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die fehlende statistische Signifikanz sehr wahrscheinlich auf die unterschiedlichen *Salvage*- und Nachfolgetherapien in den Behandlungsarmen zurückzuführen ist, welche die Ergebnisse zuungunsten von Gemtuzumab Ozogamicin beeinflusst haben (44, 55). Bezüglich des ereignis- und rezidivfreien Überlebens liegen jeweils signifikante Vorteile einer Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin zusätzlich zur Standardchemotherapie vor. Eine signifikante Verlängerung des ereignis- und rezidivfreien Überlebens bedeutet für die Patienten eine länger andauernde Zeit in Remission, d. h. mit signifikanter Blastenreduktion und damit einhergehend mit weniger krankheitsbedingten maßgeblich beeinträchtigenden und belastenden Symptomen (2, 14). AML-Patienten, die in der Regel unter früh auftretenden Rezidiven leiden, profitieren durch die länger andauernde Remission von einer verlängerten therapiefreien Phase, indem eine belastende Chemotherapie oder SZT hinausgezögert oder vermieden werden kann (22). So bleibt außerdem mehr Zeit für die Suche eines geeigneten Spenders für eine allogene SZT.

Auch aktuelle Leitlinien sehen das ereignisfreie Überleben als relevanten Indikator für die Wirksamkeit einer AML-Behandlung an, weshalb das ereignisfreie Überleben einer der am häufigsten genutzten Endpunkte für diese Indikation ist (16, 22, 41). Ebenso sieht der G-BA Rezidive und Tod, beides Bestandteile des ereignisfreien und des rezidivfreien Überlebens, als patientenrelevant an (29). Damit ermöglichen beide Endpunkte die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben und dadurch eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Die Zusammenschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt, dass kein Vorteil durch eine *Add-On*-Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin abzuleiten ist. Da die auftretenden Nebenwirkungen jedoch – auch gemäß EMA-Bewertung (22) – kontrollierbar sind, ist von keinem größeren Schaden durch die Therapie mit Gemtuzumab Ozogamicin + Daunorubicin + Cytarabin auszugehen.



Neben einem – auch laut EMA (22) – kontrollierbaren Nebenwirkungsprofil führt die Hinzunahme von Gemtuzumab Ozogamicin zur intensiven Chemotherapie nach dem 3+7-Schema zu einer besseren Wirksamkeit der derzeitigen Standardtherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für *alle Nutzendimensionen* als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

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

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

Tabelle 4-46: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                          | Ausmaß des Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen APL | Nicht quantifizierbar    |
| AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Akute Promyelozytenleukämie; CD: <i>Cluster of Differentiation</i>   |                          |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

| Studie                                   | Quellen                                                                                                                                     |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALFA-0701<br>(WS936568,<br>MyloFrance 3) | Studienbericht mit Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (44)<br>Zusatzanalysen (45)<br>Registerberichte (1, 8)<br>Publikation (7) |

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Acute Leukemia French Association (ALFA). (NCT00927498) CTGOV: A Randomized Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) With Daunorubicine and Cytarabine in Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged of 50-70 Years Old. 2013.
2. Brandts C, Kim A, Serve H. Die Akute Myeloische Leukämie (AML) des Erwachsenen - Wissenswerte Informationen rund um die AML für Patienten und Angehörige. Kompetenznetz Leukämien; 2017.
3. British Committee for Standards in Haematology (BCSH). Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British journal of haematology. 2006;135(4):450-74.
4. Büchner T, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Haferlach T, Schnittger S, et al. Treatment of older patients with AML. Critical reviews in oncology/hematology. 2005;56(2):247-59.
5. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(5):487-94.
6. Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? Hematology American Society of Hematology Education Program. 2012;2012:1-6.
7. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2012;379(9825):1508-16.
8. CH-Versailles. (2007-002933-36) EU-CTR: Etude de phase 3 randomisée multicentrique étudiant l'effet de l'addition de l'anticorps monoclonal Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) utilisé en doses fractionnées au traitement d'induction et de co. 2013.
9. Chan IS, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. Biometrics. 1999;55(4):1202-9.
10. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(24):4642-9.

11. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood cancer journal. 2016;6(7):e441.
12. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer. 2006;107(9):2099-107.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Myeloische Leukämie (AML): Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018 [07.05.2018]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/>.
15. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-47.
16. Estey E, Othus M, Lee SJ, Appelbaum FR, Gale RP. New drug approvals in acute myeloid leukemia: what's the best end point? Leukemia. 2016;30(3):521-5.
17. European Commission (EC). Commission implementing decision of 19.4.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Mylotarg - gemtuzumab ozogamicin", an orphan medicinal product for human use. 2018.
18. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukaemia. 2004.
19. European Medicines Agency (EMA). QUESTIONS AND ANSWERS ON RECOMMENDATION FOR THE REFUSAL OF THE MARKETING AUTHORISATION for MYLOTARG. Doc Ref EMEA/37537/2008. 2008.
20. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological Malignancies. 2010.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2017.
22. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Mylotarg - International non-proprietary name: gemtuzumab ozogamicin - Procedure No. EMEA/H/C/004204/0000. In: CHMP, editor. 2018.

23. Farhat H, Reman O, Raffoux E, Berthon C, Pautas C, Kammoun L, et al. Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute myeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. *American journal of hematology*. 2012;87(1):62-5.
24. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1351-8.
25. Fey MF, Buske C, Group EGW. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
26. Gart JJ. Point and interval estimation of the common odds ratio in the combination of  $2 \times 2$  tables with fixed marginals. *Biometrika*. 1970;57(3):471-5.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Stand: 7. August 2017. 2017.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Midostaurin. 2018.
29. 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 - Midostaurin. 2018.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5. 2017.
31. Kell J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leukemia research*. 2016;47:149-60.
32. Krug U, Buchner T, Berdel WE, Muller-Tidow C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(51-52):863-70.
33. Lambert J, Lambert J, Nibourel O, Pautas C, Hayette S, Cayuela JM, et al. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget*. 2014;5(15):6280-8.
34. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase 3 ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2018.
35. Laszlo GS, Estey EH, Walter RB. The past and future of CD33 as therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(4):143-53.

36. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011). 5.1.0 ed: The Cochrane Collaboration; 2008.
37. Luskin MR, Lee J-W, Fernandez HF, Lazarus HM, Jacob M. Rowe, Tallman MS, et al., editors. Results of the ECOG E1900 Trial in Younger Adults with AML Using an Event Free Survival Endpoint Are Concordant with Results Based on Overall Survival: Potential for a Surrogate Endpoint to Facilitate Rapid Approval of Therapies in AML. 56th ASH Annual Meeting and Exposition; 2014; San Francisco, CA: Blood.
38. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):e1-37.
39. Novartis Pharma. Fachinformation Rydapt® 25 mg Weichkapseln November 2017.
40. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN. 2017;15(7):926-57.
41. Othus M, van Putten W, Lowenberg B, Petersdorf SH, Nand S, Erba H, et al. Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. Haematologica. 2016;101(7):e284-6.
42. Ovayolu Ö, Ovayolu N, Kaplan E, Pehlivan M, Karadağ G. Symptoms and quality of life before and after stem cell transplantation in Cancer. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2013;29(3).
43. Pfizer Europe MA EEIG (Pfizer). Fachinformation Mylotarg® 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Juli 2018.
44. Pfizer Inc. (Pfizer). Clinical Study Report WS936568 (ALFA-0701 [MyloFrance 3]): Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Fractionated Doses of the Monoclonal Antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) in Addition to Daunorubicin + Cytarabine for Induction and Consolidation Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged 50 to 70 Year. Aktualisierte Version 26.07.2016. 2016.
45. Pfizer Pharma GmbH. Analyses for German AMNOG Dossier. 2018.
46. Pollard JA, Alonzo TA, Loken M, Gerbing RB, Ho PA, Bernstein ID, et al. Correlation of CD33 expression level with disease characteristics and response to gemtuzumab ozogamicin containing chemotherapy in childhood AML. Blood. 2012;119(16):3705-11.

47. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(3):296-302.
48. Renneville A, Abdelali RB, Chevret S, Nibourel O, Cheok M, Pautas C, et al. Clinical impact of gene mutations and lesions detected by SNP-array karyotyping in acute myeloid leukemia patients in the context of gemtuzumab ozogamicin treatment: results of the ALFA-0701 trial. *Oncotarget*. 2014;5(4):916-32.
49. Santner T, Snell M. Small-Sample Confidence Limits for Two Proportions. *Journal of the American Statistical Association*. 1980;75(370):386-94.
50. Schlenk RF, Döhner H, Döhner K, Ganser A, Heuser M, Benner A, et al., editors. Event-Free Survival Is a Surrogate for Overall Survival in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition; 2015; Orlando, FL: Blood.
51. Sternberg DW, Licht JD. Therapeutic intervention in leukemias that express the activated fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3): opportunities and challenges. *Curr Opin Hematol*. 2005;12(1):7-13.
52. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007;21(1):66-71.
53. Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. Expert opinion on biological therapy. 2014;14(8):1185-95.
54. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
55. WYETH PHARMACEUTICALS INC. A SUBSIDIARY OF PFIZER INC (Wyeth). FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document. (BLA 761060): Food and Drug Administration; 2017.
56. Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *American journal of hematology*. 2013;88(12):1074-81.
57. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenabfrage Inzidenz AML C92.0 2014. Data on file. 2018 [25.06.2018].



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 08.12.2010                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1980 to 2010 week 50                                                                                                                                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Meglitinide/                                                                                                                                               | 848             |
| 2                      | Nateglinide/                                                                                                                                               | 1686            |
| 3                      | Repaglinide/                                                                                                                                               | 2118            |
| 4                      | (glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.                                                                                              | 1069            |
| 5                      | (starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.                                                                                                       | 32              |
| 6                      | (105816-04-4 or 135062-02-1).rn.                                                                                                                           | 2854            |
| 7                      | or/1-6                                                                                                                                                     | 3467            |
| 8                      | Diabetes mellitus/                                                                                                                                         | 224164          |
| 9                      | Non Insulin dependent Diabetes mellitus/                                                                                                                   | 91081           |
| 10                     | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.                                                                                                                          | 379777          |
| 11                     | or/8-10                                                                                                                                                    | 454517          |
| 12                     | (random* or double-blind*).tw.                                                                                                                             | 650136          |
| 13                     | placebo*.mp.                                                                                                                                               | 243550          |
| 14                     | or/12-13                                                                                                                                                   | 773621          |
| 15                     | and/7,11,14                                                                                                                                                | 719             |

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |                                                                                                                                    |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2018                                                            |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                               |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                         |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                                                                                                           |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -                                                                                                                                  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Gemtuzumab Ozogamicin.mp.                                                                                                          | 116             |
| 2                      | Gemtuzumab.mp.                                                                                                                     | 129             |
| 3                      | Mylotarg.mp.                                                                                                                       | 10              |
| 4                      | (calicheamicin CD33 antibody conjugate or CD33 antibody calicheamicin conjugate).mp.                                               | 0               |
| 5                      | (cma 676 or cma-676 or cma676).mp.                                                                                                 | 0               |
| 6                      | GO.ti,ab.                                                                                                                          | 3.691           |
| 7                      | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                                                                                                         | 3.753           |
| 8                      | exp Leukemia, Myeloid, Acute/                                                                                                      | 943             |
| 9                      | (acute adj1 myeloid adj1 leuk?emia?).mp.                                                                                           | 2.634           |
| 10                     | (leuk?emia? adj1 myeloid adj1 acute).mp.                                                                                           | 2.634           |
| 11                     | (AML or AMLs).ti,ab.                                                                                                               | 2.692           |
| 12                     | (acute adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 leuk?emia?).mp. | 1.285           |
| 13                     | (leuk?emia? adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 acute).mp. | 1.286           |
| 14                     | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13                                                                                                     | 4.127           |
| 15                     | 7 and 14                                                                                                                           | 124             |
| 16                     | remove duplicates from 15                                                                                                          | <b>84</b>       |

|                        |                                                                                                                                                                                  |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to May 30, 2018                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [Quelle <sup>1</sup> ]<br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>2</sup> ] |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                              | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Gemtuzumab Ozogamicin.mp.                                                                                                                                                        | 509             |
| 2                      | Gemtuzumab.mp.                                                                                                                                                                   | 650             |
| 3                      | Mylotarg.mp.                                                                                                                                                                     | 128             |
| 4                      | (calicheamicin CD33 antibody conjugate or CD33 antibody calicheamicin conjugate).mp.                                                                                             | 3               |
| 5                      | (cma 676 or cma-676 or cma676).mp.                                                                                                                                               | 30              |
| 6                      | GO.ti,ab.                                                                                                                                                                        | 69.749          |
| 7                      | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6                                                                                                                                                       | 70.221          |
| 8                      | exp Leukemia, Myeloid, Acute/                                                                                                                                                    | 50.665          |
| 9                      | (acute adj1 myeloid adj1 leuk?emia?).mp.                                                                                                                                         | 50.107          |
| 10                     | (leuk?emia? adj1 myeloid adj1 acute).mp.                                                                                                                                         | 50.116          |
| 11                     | (AML or AMLs).ti,ab.                                                                                                                                                             | 27.627          |
| 12                     | (acute adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 leuk?emia?).mp.                                               | 12.168          |
| 13                     | (leuk?emia? adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 acute).mp.                                               | 12.167          |
| 14                     | 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13                                                                                                                                                   | 72.941          |
| 15                     | 7 and 14                                                                                                                                                                         | 658             |
| 16                     | randomized controlled trial.pt.                                                                                                                                                  | 463.010         |
| 17                     | controlled clinical trial.pt.                                                                                                                                                    | 924.63          |
| 18                     | randomized.ab.                                                                                                                                                                   | 414.173         |
| 19                     | placebo.ab.                                                                                                                                                                      | 189.779         |
| 20                     | clinical trials as topic.sh.                                                                                                                                                     | 183.938         |
| 21                     | randomly.ab.                                                                                                                                                                     | 291.970         |
| 22                     | trial.ti.                                                                                                                                                                        | 183.667         |
| 23                     | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22                                                                                                                                           | 1.156.266       |
| 24                     | exp animals/ not humans.sh.                                                                                                                                                      | 4.467.392       |
| 25                     | 23 not 24                                                                                                                                                                        | 1.064.851       |
| 26                     | randomized controlled trial.pt.                                                                                                                                                  | 463.010         |
| 27                     | randomized.mp.                                                                                                                                                                   | 743.963         |

|                            |                                                                                                                                                                                  |                 |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>       | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to May 30, 2018                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>      | Ovid                                                                                                                                                                             |                 |
| <b>Datum der Suche</b>     | 04.06.2018                                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Zeitsegment</b>         | 1946 bis Datum der Suche                                                                                                                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>          | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [Quelle <sup>1</sup> ]<br>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>2</sup> ] |                 |
| <b>#</b>                   | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                                              | <b>Ergebnis</b> |
| 28                         | placebo*.mp.                                                                                                                                                                     | 210.054         |
| 29                         | 26 or 27 or 28                                                                                                                                                                   | 813.337         |
| 30                         | 15 and 25                                                                                                                                                                        | 146             |
| 31                         | 15 and 29                                                                                                                                                                        | 89              |
| 32                         | 30 or 31                                                                                                                                                                         | 159             |
| 33                         | limit 32 to (english or german)                                                                                                                                                  | 150             |
| 34                         | remove duplicates from 33                                                                                                                                                        | <b>149</b>      |
| Quelle <sup>1</sup> : (54) |                                                                                                                                                                                  |                 |
| Quelle <sup>2</sup> : (36) |                                                                                                                                                                                  |                 |

|                        |                                                                                      |                 |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase 1974 to 2018 June 01                                                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                 |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                           |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                                             |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ] |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | gemtuzumab Ozogamicin/                                                               | 3.058           |
| 2                      | Gemtuzumab Ozogamicin.mp.                                                            | 3.157           |
| 3                      | Gemtuzumab.mp.                                                                       | 3.409           |
| 4                      | Mylotarg.mp.                                                                         | 1.193           |
| 5                      | (calicheamicin CD33 antibody conjugate or CD33 antibody calicheamicin conjugate).mp. | 5               |
| 6                      | (cma 676 or cma-676 or cma676).mp.                                                   | 111             |
| 7                      | GO.ti,ab.                                                                            | 90.151          |
| 8                      | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7                                                      | 93.137          |
| 9                      | exp acute myeloid leukemia/                                                          | 27.867          |
| 10                     | (acute adj1 myeloid adj1 leuk?emia?).mp.                                             | 51.652          |
| 11                     | (leuk?emia? adj1 myeloid adj1 acute).mp.                                             | 51.649          |
| 12                     | (AML or AMLs).ti,ab.                                                                 | 54.100          |

|                            |                                                                                                                                    |                 |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>       | Embase 1974 to 2018 June 01                                                                                                        |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>      | Ovid                                                                                                                               |                 |
| <b>Datum der Suche</b>     | 04.06.2018                                                                                                                         |                 |
| <b>Zeitsegment</b>         | 1974 bis Datum der Suche                                                                                                           |                 |
| <b>Suchfilter</b>          | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>1</sup> ]                                               |                 |
| <b>#</b>                   | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                | <b>Ergebnis</b> |
| 13                         | (acute adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 leuk?emia?).mp. | 76.367          |
| 14                         | (leuk?emia? adj1 (myeloblastic or myelocytic or myelogenous or nonlymphoblastic or nonlymphocytic or granulocytic) adj1 acute).mp. | 76.371          |
| 15                         | 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14                                                                                                    | 119.258         |
| 16                         | 8 and 15                                                                                                                           | 2.755           |
| 17                         | random*.tw.                                                                                                                        | 1.307.353       |
| 18                         | placebo*.mp.                                                                                                                       | 420.567         |
| 19                         | double-blind*.tw.                                                                                                                  | 189.868         |
| 20                         | 17 or 18 or 19                                                                                                                     | 1.555.103       |
| 21                         | 16 and 20                                                                                                                          | 295             |
| 22                         | 21 not Medline.cr.                                                                                                                 | 288             |
| 23                         | limit 22 to (english or german)                                                                                                    | 283             |
| 24                         | remove duplicates from 23                                                                                                          | <b>187</b>      |
| Quelle <sup>1</sup> : (54) |                                                                                                                                    |                 |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

|                        |                                                                                                                                          |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | ClinicalTrials.gov                                                                                                                       |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>                              |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                               |
| <b>Suchstrategie</b>   | CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [Other terms] |
| <b>Treffer</b>         | 80                                                                                                                                       |

|                        |                                                                                                                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>   | (CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE) OR (GEMTUZUMAB OZOGAMICIN) OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR (CMA 676) OR CMA-676 [SearchTerm] |
| <b>Treffer</b>         | 26                                                                                                                                            |

|                        |                                                                                                                                                  |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | WHO International Clinical Trials Registry Platform                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>                                          |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                                       |
| <b>Suchstrategie</b>   | CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [ <i>SearchTerm</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | 101                                                                                                                                              |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister</b> | PharmNet.Bund                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Datum der Suche</b> | 04.06.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Suchstrategie</b>   | CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [ <i>Textfelder</i> ]<br>CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [ <i>Title</i> ]<br>CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [ <i>Active Substance</i> ]<br>CALICHEAMICIN AND CD33 AND ANTIBODY AND CONJUGATE OR GEMTUZUMAB OZOGAMICIN OR GEMTUZUMAB OR MYLOTARG OR CMA 676 OR CMA-676 [ <i>Product name/code</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1   | Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Fractionated Doses of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) Combined to Standard Chemotherapy (CT) Improve Event-Free and Overall Survival in Newly-Diagnosed de Novo AML Patients Aged 50-70 Years Old: A Prospective Randomized Phase 3 Trial from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood. 2011;118(21). | Publikationstyp |
| 2   | Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Fractionated Doses of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) Combined to Standard Chemotherapy (CT) Improve Event-Free and Overall Survival in Newly-Diagnosed de Novo AML Patients Aged 50-70 Years Old: A Prospective Randomized Phase 3 Trial from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood. 2011;118(21). | Duplikat        |
| 3   | Castaigne S, Pautas C, Terre C, Renneville A, Gardin C, Suarez F, et al. Final analysis of the ALFA 0701 study. Blood. 2014;124(21).                                                                                                                                                                                                                                                     | Publikationstyp |
| 4   | Castaigne S. Results and learnings from ALFA O701 trial with fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin. Annals of hematology. 2013;92(SUPPL. 1):S38.                                                                                                                                                                                                                                   | Publikationstyp |
| 5   | Ceraulo A, Mint-Mohamed A, Maucourt-Boulch D, Paubelle E, Thomas X, Herpe L, et al. ABCA3 expression predicts response to gemtuzumab ozogamicin in AML. Blood. 2016;128(22).                                                                                                                                                                                                             | Publikationstyp |
| 6   | Gurion R, Gafter-Gvili A, Ram R, Vidal L, Raanani P, Shpilberg O. The role of anti-CD33 for the treatment of acute myeloid leukemia - Systematic review and meta-analysis. Blood. 2012;120(21).                                                                                                                                                                                          | Publikationstyp |
| 7   | Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. The Lancet Oncology. 2014;15(9):986-96.                                                                         | Population      |
| 8   | Kell J, et al. Gemtuzumab ozogomycin (GO) in combination with standard induction or consolidation therapy in adult acute myeloid leukaemia (aml). Hematology journal. 2002;3(Suppl 1):156.                                                                                                                                                                                               | Publikationstyp |
| 9   | Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Pyngolil R, Komrokji RS, Lancet JE, et al. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. British journal of haematology. 2013;163(3):315-25.                                                                                                                           | Intervention    |



| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 10  | Li X, Xu SN, Qin DB, Tan Y, Gong Q, Chen JP. Effect of adding gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia: a meta-analysis of prospective randomized phase III trials. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> . 2014;25(2):455-61. | Population      |
| 11  | Loke J et al. Systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in AML-gemtuzumab ozogamacin has antileukaemic efficacy. <i>Haematologica</i> . 2013;98:21.                                                                                                                                                        | Publikationstyp |
| 12  | Loke J, et al. Systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in AML. <i>British journal of haematology</i> . 2014;165:4.                                                                                                                                                                                       | Publikationstyp |
| 13  | Loke J, Khan JN, Wilson JS, Craddock C, Wheatley K. Mylotarg has potent anti-leukaemic effect: a systematic review and meta-analysis of anti-CD33 antibody treatment in acute myeloid leukaemia. <i>Annals of hematology</i> . 2015;94(3):361-73.                                                                                    | Population      |
| 14  | Paubelle E, Marceau A, Zylbersztejn F, Dussiot M, Moura IC, Cornillet-Lefebvre P, et al. HFE gene mutation status predicts response to gemtuzumab ozogamicin in AML. <i>Blood</i> . 2015;126(23):1307.                                                                                                                               | Publikationstyp |
| 15  | Renneville A, Abdelali R, Chevret S, Nibourel O, Cheok M, Pautas C, et al. Interactions between gemtuzumab ozogamicin treatment and acute myeloid leukemia patient subsets defined by cytogenetics, gene mutations, and single-nucleotide polymorphism array-based karyotyping. <i>Haematologica</i> . 2013;98(SUPPL. 1):483-4.      | Publikationstyp |
| 16  | Renneville A, Chevret S, Nibourel O, Pautas C, Cayuela JM, Hayette S, et al. Gene mutation patterns and their prognostic significance in older patients with acute myeloid leukemia: Results from the prospective randomized acute leukemia French association (ALFA) 0701 trial. <i>Haematologica</i> . 2012;97(SUPPL. 1):467.      | Publikationstyp |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

| Nr.                         | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV*</i> |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                 |
| 1                           | NCT02665065        | Actinium Pharmaceuticals. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Study of Iomab-B Prior to HCT vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065</a>                                                                            | Population      |
| 2                           | NCT02182596        | Acute Leukemia French Association. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: DNR and AraC Combined to Fractionated Mylotarg® in Patients With First Relapse of AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02182596</a>                                                                                            | Studientyp      |
| 3                           | NCT00006265        | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin and High-Dose Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006265</a>                   | Studientyp      |
| 4                           | NCT02272478        | Cardiff University Cancer Research UK. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Trial to Test the Effects of Adding 1 of 2 New Treatment Agents to Commonly Used Chemotherapy Combinations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272478</a>                                                                  | Intervention    |
| 5                           | NCT00070174        | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Undergoing Remission Induction and Intensification Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070174</a> | Intervention    |
| 6                           | NCT00028899        | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Plus Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028899</a>        | Population      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 7   | NCT01139320             | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Biomarkers in DNA Samples From Younger Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Receiving Gemtuzumab Ozogamicin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139320</a>                                                                                  | Studientyp      |
| 8   | NCT01407757             | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Study of Gemtuzumab Ozogamicin Therapy in DNA Samples From Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated on COG-AAML0531. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407757</a>                                                                                      | Studientyp      |
| 9   | NCT00372593             | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Gemtuzumab in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372593</a>                                                                                   | Intervention    |
| 10  | NCT01020539             | Columbia University. 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Stem Cell Transplantation Followed By Targeted Immune Therapy In Average Risk Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020539</a>                                                                                                                                                  | Studientyp      |
| 11  | NCT00005962             | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Comparison of Three Treatment Regimens in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005962</a>                                                                                  | Population      |
| 12  | NCT00049517             | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With AML Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049517</a>                                                                                         | Intervention    |
| 13  | NCT00006122             | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin With or Without Chemotherapy in Treating Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006122</a>                                                                                           | Intervention    |
| 14  | NCT00077116             | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Idarubicin, Cytarabine, and Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Previously Untreated High-Risk Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Secondary to Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077116</a> | Population      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 15  | NCT00091234             | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2012 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091234</a>                                                                     | Intervention    |
| 16  | NCT00052299             | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2012 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy With or Without Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052299</a>                                                             | Intervention    |
| 17  | NCT00008151             | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin, Fludarabine, and Total-body Irradiation Followed by Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Advanced Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008151</a> | Population      |
| 18  | NCT00089050             | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin and Cyclosporine in Treating Older Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089050">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089050</a>                                                                                                              | Population      |
| 19  | NCT00673153             | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Vorinostat and Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673153</a>                                                                                                     | Studientyp      |
| 20  | NCT03531918             | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin With G-CSF, Cladribine, Cytarabine and Mitoxantrone in Treating Participants With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia or High-Grade Myeloid Neoplasm. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531918</a>                                  | Studientyp      |
| 21  | NCT00017589             | Genta Incorporated National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Oblimersen and Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017589</a>                                                                                                                                     | Population      |
| 22  | NCT01723657             | Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias. 2012 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Risk Adapted Treatment for Primary Acute Myeloid Leukemia (AML). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723657</a>                                                                                                                                        | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 23  | NCT01698879             | Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Prospective Study of Mylotarg and G-CSF in Acute Myeloid Leukemia Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698879</a>                                                                                                         | Studientyp      |
| 24  | NCT03374332             | John Reagan Brown University Oncology Research Group Rhode Island Hospital The Miriam Hospital Pfizer Brown University. 2018 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Prolonged Fractionated Gemtuzumab Ozogamicin Followed by Non-engraftment Donor Leukocyte Infusions for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374332</a> | Studientyp      |
| 25  | NCT00022321             | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022321</a>                                                                                                                                        | Population      |
| 26  | NCT00233909             | Kanisa Pharmaceuticals. 2008 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Trial of Gemtuzumab Ozogamicin (GO) in Combination With Zosuquidar in Patients With CD33 Positive Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233909</a>                                                                                                                         | Studientyp      |
| 27  | NCT00038831             | M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Allo Transplantation With Mylotarg, Fludarabine and Melphalan for AML, CML and MDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038831</a>                                                                                                                                                             | Studientyp      |
| 28  | NCT00968071             | M.D.Anderson Cancer Center. 2013 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Decitabine and Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myelogenous Leukemia and High-risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968071</a>                                                                                                                                      | Studientyp      |
| 29  | NCT00413166             | M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Feb 17. ClinicalTrials.gov: All-trans Retinoic Acid, and Arsenic +/- Gemtuzumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00413166</a>                                                                                                                                                                                           | Studientyp      |
| 30  | NCT01019317             | M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Fludarabine and Cytarabine in Acute Myelogenous Leukemia (AML) and High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019317</a>                                                                                                                                   | Studientyp      |
| 31  | NCT00801489             | M.D.Anderson Cancer Center. 2018 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Cytarabine, Filgrastim, Gemtuzumab Ozogamicin, and Idarubicin in Core Binding Factor (CBF) Leukemias. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801489</a>                                                                                                                             | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 32  | NCT00882102             | M.D.Anderson Cancer Center Eisai Inc.. 2013 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Decitabine and Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myelogenous Leukemia (AML) and High-Risk Myelodysplastic Syndrome (H-R MDS).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882102</a>                                                                                                                               | Studientyp      |
| 33  | NCT03390296             | M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2018 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Pfizer Immunotherapy Combinations for Acute Myeloid Leukemia (AML) Multi-Arm Study 1.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03390296</a>                                                                                                                                                                         | Studientyp      |
| 34  | NCT01409161             | M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Treated With ATRA, Arsenic Trioxide and Gemtuzumab Ozogamicin.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409161</a>                                                                                                                                                            | Studientyp      |
| 35  | NCT00038805             | M.D.Anderson Cancer Center Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2012 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Preparative Regimen Using Mylotarg for Patients With High Risk Acute Myeloid Leukemia (AML), Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038805</a> | Studientyp      |
| 36  | NCT00798213             | Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Feb 4. ClinicalTrials.gov: SCH 727965 in Patients With Acute Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia (P04717AM2)(TERMINATED).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798213</a>                                                                                                                                                      | Intervention    |
| 37  | NCT00860639             | Nantes University Hospital Chugai Pharmaceutical French Innovative Leukemia Organisation. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Gemtuzumab Ozogamycin for Patients Presenting an Acute Myeloid Leukemia (AML) With Intermediate Risk.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860639</a>                                                                                     | Intervention    |
| 38  | NCT00895934             | National Cancer Institute (NCI). 2015 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Azacitidine, and Gemtuzumab Ozogamicin for Older Patients With Relapsed or Refractory AML.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895934</a>                                                                                                                                                          | Studientyp      |
| 39  | NCT00658814             | National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658814</a>                                                                                                                                             | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 40  | NCT00669890             | New York Medical College. 2015 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Allogenic Stem Cell Transplantation in Patients With High Risk CD33+ AML/MDS/JMML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669890</a>                                                                                              | Studientyp      |
| 41  | NCT02221310             | New York Medical College. 2017 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Immunochemotherapy and AlloSCT in Patients With High Risk CD33+ AML/MDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02221310</a>                                                                                                        | Studientyp      |
| 42  | NCT02117297             | New York Medical College. 2017 Dez 18. ClinicalTrials.gov: SCT Plus Immune Therapy in Average Risk AML/MDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117297</a>                                                                                                                                | Studientyp      |
| 43  | NCT01041040             | PETHEMA Foundation. 2013 Jul 31. ClinicalTrials.gov: LAM07: Study to Analyze the Efficacy of a Risk Adapted Treatment Strategy, Including Gemtuzumab Ozogamicin (GO) During Consolidation, for Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041040</a> | Studientyp      |
| 44  | NCT00504764             | PETHEMA Foundation. 2014 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed Promyelocytic Leukemia With Arsenic Trioxide (ATO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504764</a>                                                                                                             | Studientyp      |
| 45  | NCT00003673             | Pfizer. 2012 Aug 22. ClinicalTrials.gov: CMA-676 in Treating Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003673</a>                                                                                                                  | Population      |
| 46  | NCT00003131             | Pfizer. 2012 Aug 22. ClinicalTrials.gov: CMA-676 in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003131</a>                                                                                                                        | Population      |
| 47  | NCT02312037             | Pfizer. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Expanded Access /Compassionate Use Protocol For Relapsed Or Refractory CD33 Positive AML Patients In The USA Without Access To Comparable Or Alternative Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312037</a>                                 | Population      |
| 48  | NCT01039363             | Samsung Medical Center. 2009 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Vorinostat Combined With Gemtuzumab Ozogamicin, Idarubicin and Cytarabine in Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039363">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039363</a>                                                                              | Studientyp      |
| 49  | NCT00907582             | Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2014 Dez 2. ClinicalTrials.gov: ASCT for Relapsed APL After Molecular Remission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907582</a>                                                                                                         | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 50  | NCT00049179             | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S0117 Gemtuzumab Ozogamicin Plus Cytarabine in Treating Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049179</a>                                                                                     | Studientyp      |
| 51  | NCT01503541             | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S9031-9333-0106-0112-A Study of Biomarkers in Samples From Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With Standard Chemotherapy With or Without Gemtuzumab Ozogamicin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503541</a>                  | Studientyp      |
| 52  | NCT00085709             | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Sep 30. ClinicalTrials.gov: S0106 Cytarabine and Daunorubicin w/ or w/o Gemtuzumab Followed By HD Cytarabine and Either Gemtuzumab or Nothing in de Novo AML. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085709</a>                                                         | Intervention    |
| 53  | NCT00492856             | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Mai 17. ClinicalTrials.gov: S0521, Combination Chemotherapy With or Without Gemtuzumab Followed By Tretinoin, Mercaptopurine, and Methotrexate or Observation in Treating Patients With Acute Promyelocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492856</a> | Studientyp      |
| 54  | NCT00551460             | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: S0535, Gemtuzumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Acute Promyelocytic Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551460</a>                                                               | Studientyp      |
| 55  | NCT00136084             | St.Jude Children's Research Hospital National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136084</a>                                                                                           | Intervention    |
| 56  | NCT00121303             | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Cytarabine and Daunorubicin With or Without Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Older Patients With Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121303</a>                                       | Intervention    |
| 57  | NCT00274781             | The Cleveland Clinic University of Michigan National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide and Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274781</a>                                                               | Studientyp      |



| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 58  | NCT00454480             | The University of New South Wales National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Gemtuzumab Ozogamicin or Tipifarnib in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndromes.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00454480</a> | Intervention    |
| 59  | NCT00577694             | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Genzyme aSC. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Clofarabine and Gemtuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577694</a>                                              | Studientyp      |
| 60  | NCT00460447             | University Hospital Carl Gustav Carus. 2007 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin Before Allogeneic Stem Cell Transplantation.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460447</a>                                                                                                                                | Studientyp      |
| 61  | NCT00909168             | University Hospital UI. 2014 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Induction, Consolidation and Intensification Therapy for Patients Younger Than 66 Years With Previously Untreated CD33 Positive Acute Myeloid Leukemia (AML).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909168</a>                                                     | Studientyp      |
| 62  | NCT00476541             | University of Aarhus. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: NOPHO-AML 2004 Study for Children With Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476541</a>                                                                                                                                                     | Intervention    |
| 63  | NCT02724163             | University of Birmingham Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Cancer Research UK National Cancer Institute FP. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: International Randomised Phase III Clinical Trial in Children With Acute Myeloid Leukaemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724163</a>                               | Intervention    |
| 64  | NCT00766116             | University of California SDCCP. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Combination 5-azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin Therapy for Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00766116</a>                                                                                      | Studientyp      |
| 65  | NCT00660036             | University of Pittsburgh. 2016 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Mitoxantrone, Etoposide and Gemtuzumab Ozogamicin for Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660036</a>                                                                                                              | Studientyp      |
| 66  | NCT00143975             | University of Ulm. 2010 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin in Combination With A-HAM in Refractory AML (GO-A-HAM).<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143975</a>                                                                                                                                         | Studientyp      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 67  | NCT00893399             | University of Ulm. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy in Combination With All-trans Retinoic Acid (ATRA) With or Without Gemtuzumab Ozogamicin in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Mutant Nucleophosmin-1 (NPM1) Gene Mutation.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893399</a> | Intervention    |
| 68  | NCT02121418             | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Decitabine and Cytarabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia, High Risk Myelodysplastic Syndrome, or Myeloproliferative Neoplasm.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121418</a>  | Studientyp      |
| 69  | NCT02473146             | Versailles Hospital. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin +Cytarabine vs Idarubicin +Cytarabine in Elderly Patients With AML.Mylofrance 4.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02473146</a>                                                                                                      | Intervention    |
| 70  | NCT03287128             | Versailles Hospital. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Retrospective Analysis of the Outcome of Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Included in a Patient Named Program of Gemtuzumab Ozogamicin/Mylotarg <sup>®</sup> .<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287128</a>                      | Studientyp      |
| 71  | NCT01548911             | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548911</a>                                                                                   | Studientyp      |
| 72  | NCT01869803             | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Gemtuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Promyelocytic Leukemia.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869803</a>                            | Population      |
| 73  | NCT00195000             | Weill Medical College of Cornell University. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Mylotarg and Ara-C in Untreated Patients Above 60 Years With AML and High-Risk MDS.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195000</a>                                                                                                 | Studientyp      |
| 74  | NCT00044733             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2006 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myelogenous Leukemia After Stem Cell Transplant.<br><a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044733</a>                                                                               | Population      |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 75  | NCT00161668             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2007 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Mylotarg (Gemtuzumab Ozogamicin) in Usual Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161668</a>                                                                                                                           | Studientyp      |
| 76  | NCT00304447             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2009 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Effect of Corticosteroids on Mylotarg® Infusion-Related Adverse Events in Patients With Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304447</a>                                                                     | Studientyp      |
| 77  | NCT00962767             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2009 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Comparison of Two Treatments in Intermediate and High-risk Acute Promyelocytic Leukemia (APL) Patients to Assess Efficacy in 1st Hematological Complete Remission and Molecular Remission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962767</a> | Population      |
| 78  | NCT00037583             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2009 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gemtuzumab Ozogamicin in Patients With Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037583</a>                                                                                 | Studientyp      |
| 79  | NCT00037596             | Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. 2013 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Gemtuzumab Ozogamicin in Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037596</a>                                                                                                                          | Studientyp      |

| Nr.                                 | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <i>EU Clinical Trials Register*</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |
| 80                                  | 2008-002311-40          | A.I.E.O.P.- ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA. 2009 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: TREATMENT STUDY FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002311-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002311-40</a>                                                                           | Population      |
| 81                                  | 2007-005248-26          | AZIENDA OSPEDALIERA S.MARIA DELLA MISERICORDIA. 2008 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: INDUCTION, CONSOLIDATION AND INTENSIFICATION PROTOCOL FOR PATIENTS YOUNGER THAN 66 YEARS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CD33 POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005248-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005248-26</a>               | Intervention    |
| 82                                  | 2005-001588-78          | Cardiff University. 2005 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: AML16 Pilot Trial: A Phase1/2 Trial to assess the feasibility of combining Clofarabine with daunorubicin and Daunorubicin + Clofarabine with Mylotarg in older patients with Acute Myeloid Leukaemia ...<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001588-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001588-78</a> | Intervention    |
| 83                                  | 2005-002847-14          | Cardiff University. 2005 Dez 16. ClinicalTrialsRegister.eu: AML16; A National Cancer Research Institute Trial in Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndromes. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002847-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002847-14</a>                                                                                       | Intervention    |
| 84                                  | 2007-003798-16          | Cardiff University. 2009 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: AML 17: A Programme of Treatment Development in Younger Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003798-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003798-16</a>                                                                     | Intervention    |
| 85                                  | 2013-002730-21          | Cardiff University. 2013 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Trial for Older Patients with Acute Myeloid Leukaemia and High Risk Myelodysplastic Syndrome.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002730-21</a>                                                                                                          | Intervention    |
| 86                                  | 2014-002195-90          | Cardiff University. 2016 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Adults with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome (AML19).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002195-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002195-90</a>                                                                                                                        | Intervention    |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 87  | 2016-001533-28          | Children's Oncology Group. 2016 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized Trial of Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) Combined With Conventional Chemotherapy for De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML) in Children, Adolescents, and Young Adults. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001533-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001533-28</a>                                     | Intervention    |
| 88  | 2016-000227-71          | Erasmus Medical Center. 2016 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71</a>                                                     | Population      |
| 89  | 2004-000592-33          | Gentium S.p.A. 2006 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective Study of the Incidence and Outcome of Venooclusive Disease (VOD) with the Prophylactic Use of Defibrotide (DF, Gentium, Italy) in Pediatric Stem Cell Transplantation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000592-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000592-33</a>                                                            | Intervention    |
| 90  | 2010-018980-41          | German Society of Pediatric Hematology and Oncology gGmbH (GPOH gGmbH). 2013 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: International randomized phase III study on the treatment of children and adolescents with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018980-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018980-41</a>                                           | Population      |
| 91  | 2005-000640-91          | Institut de Recerca Hospital Sta.Creu i St.Pau. 2005 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment for acute myeloid leukemia (AML) during its first complete remission with the monoclonal antibody Mylotarg T« (anti-CD33/calicheamicina) pre- and post- autologous transplant of hematopoietic... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000640-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000640-91</a> | Intervention    |
| 92  | 2016-002004-10          | Jazz Pharmaceuticals I. 2016 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Adaptive Study Comparing the Efficacy and Safety of Defibrotide vs Best Supportive Care in the Prevention of Hepatic Veno-Occlusive Disease in Adult and Pediatric Patients Un... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002004-10</a>                            | Intervention    |

| Nr.                                                           | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 93                                                            | 2005-000279-16          | Sahlgrenska University Hospital. 2007 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Clinical Study of Allogeneic Stem Cell Transplantation with Reduced Conditioning (RICT) versus Best Standard of Care in Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Complete Remission. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000279-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000279-16</a>               | Intervention    |
| 94                                                            | 2006-002743-89          | Southwest Oncology Group (SWOG). 2007 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III STUDY OF THE ADDITION OF GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (MYLOTARG®) DURING INDUCTION THERAPY VERSUS STANDARD INDUCTION WITH DAUNOMYCIN AND CYTOSINE ARABINOSIDE FOLLOWED BY CONSOLIDATION AND SUBS... <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002743-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002743-89</a> | Intervention    |
| 95                                                            | 2004-001918-13          | University of Wales College of Medicine. 2008 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised induction and post induction therapy in older patients (>=61 years of age) with acute myeloid leukaemia (AML) and refractory anaemia with excess blasts (RAEB, RAEB-t). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001918-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001918-13</a>               | Intervention    |
| 96                                                            | 2006-001853-89          | Vion Pharmaceuticals I. 2006 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of Cloretazine for elderly patients with de novo poor risk acute myelogenous leukemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001853-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001853-89</a>                                                                                                            | Intervention    |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                 |
| 97                                                            | ISRCTN17161961          | Cardiff University (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A trial of directed therapy in younger patients with acute myeloid leukaemia: MRC AML 15. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17161961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17161961</a>                                                                                                                                                                                          | Intervention    |
| 98                                                            | ISRCTN55675535          | Cardiff University (UK). 2017 Jan 9. WHO ICTRP: AML17: a programme of treatment development in younger patients with Acute Myeloid Leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55675535">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55675535</a>                                                                                                                                                | Intervention    |

| Nr. | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund |
|-----|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 99  | JPRN-<br>UMIN000021553  | Dokkyo medical university hospital HaO. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: CA-GO therapy for elderly patients with 1st relapsed or primary refractory CD33-positive acute myelogenous leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021553</a>                                                                         | Population      |
| 100 | JPRN-<br>UMIN000002603  | Japan Adult Leukemia Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase I study of Gemtuzumab Ozogamicin given in combination with Enocitabine and Daunorubicin as induction therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002603">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002603</a>                               | Intervention    |
| 101 | JPRN-<br>UMIN000001141  | Japan Adult Leukemia Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase I Study of gemtuzumab Ozogamicin in combination with cytarabine and daunorubicin as induction therapy for relapsed or refractory patients with acute myeloid leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001141">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001141</a>                       | Population      |
| 102 | JPRN-<br>UMIN000001142  | Japan Adult Leukemia Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase I Study of gemtuzumab Ozogamicin in combination with cytarabine and idarubicin as induction therapy for relapsed or refractory patients with acute myeloid leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001142</a>                         | Population      |
| 103 | JPRN-<br>UMIN000008470  | the Japan Adult Leukemia Study Group (. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Post remission therapy with arsenic trioxide and gemtuzumab Ozogamicin in acute promyelocytic leukemia, a phase II study (JALSG APL212 Study).<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008470</a>                                               | Population      |
| 104 | NTR1680                 | VU University Medical Center. 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Mylotarg as salvage treatment for children with relapsed acute myeloid leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1680</a>                                                                                                                                             | Population      |
| 105 | NTR212                  | VU University Medical Center, Dutch haemato-oncology association. 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Randomized induction and post induction therapy in older patients ( $\geq$ 61 yrs of age) with acute myelocytic leukemia (AML) and refractory anemia with excess of blasts (RAEB, RAEB-t).<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR212">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR212</a> | Intervention    |

| Nr.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Studien-<br>bezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 106                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | JPRN-<br>UMIN000027522  | Wakayama Medical University. 2017 Jun 19. WHO ICTRP: A study of gemtuzumab Ozogamicin in combination with G-CSF after CAG or MEC (CA-G-GO therapy or MEC-G-GO therapy) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027522</a> | Population      |
| <b>PharmNet.Bund*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |
| -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -               |
| <p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.<br/>           Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br/> <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last update posted<br/> <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date<br/> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Last refreshed on<br/> <i>PharmNet.Bund</i>: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]</p> |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-47 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-47 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALFA-0701 (MyloFrance 3)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>2b</b>          | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                  | <p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von DNR + AraC + GO gegenüber DNR + AraC bei der Behandlung von Patienten mit AML im Alter von 50-70 Jahren anhand des ereignisfreien Überlebens.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der hämatologischen Remissionsraten CR und CRp</li> <li>• Vergleich der kumulativen Rezidivrate</li> <li>• Vergleich der Remissionsdauer anhand des rezidivfreien Überlebens</li> <li>• Vergleich des Gesamtüberlebens</li> <li>• Vergleich des Sicherheitsprofils</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse des Ansprechens für folgende prognostische Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zytogenetische Risikokategorie</li> <li>○ Genmutationen oder Überexpressionen, inkl. <i>FLT3</i>, <i>MLL</i>, <i>CEBPA</i> und <i>NPM1</i></li> <li>○ MDR-Proteine</li> </ul> </li> <li>• Verhältnis zwischen Remissionsdauer und Höhe der Resterkrankung auf Basis des <i>WT1</i>-Transkriptionsstatus und des <i>NPM1</i>-Mutationsstatus in Monat 1 (Erhebung vor 1. Konsolidierung), Monat 3 (Erhebung vor 2. Konsolidierung) und Monat 6 (Erhebung zur 1. Follow-up-Visite nach 2. Konsolidierung)</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p><b>Allokation:</b> Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offenes Studiendesign</p> <p><b>Studienhorizont:</b> n. a., da ereignisgesteuert; Rekrutierungsphase von 3 Jahren; Nachbeobachtung von 2 Jahren nach Studieneinschluss des letzten Patienten</p> <p><b>Design:</b> parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch innerhalb Frankreichs</p> <p><b>Phase:</b> III</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z. B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p><b>Amendment 1 (22. Oktober 2007)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzungen von Empfehlungen für den Konsolidierungszyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>Vollständige Laboruntersuchungen müssen vor jedem Konsolidierungszyklus erfolgen.</li> <li>GO sollte nicht bei Leberanomalien verabreicht werden.</li> </ul> </li> <li>Ergänzung von Empfehlungen hinsichtlich der GO-Infusion bei hyperleukozytärer Leukämie</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (18. Februar 2008)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung von Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschluss nur bei Vorliegen einer biologischen Probe für molekularbiologische Untersuchungen</li> <li>Ausschluss bei AML aus bekannten myelodysplastischen Syndromen, die durch ein Myelogramm dokumentiert und früher als 6 Monate vorher diagnostiziert worden sind</li> </ul> </li> <li>Zusätzliche Klarheit hinsichtlich der Knochenmarkbiopsie an Tag 15</li> <li>Ergänzung einer biologischen Probennahme zur Beurteilung der Resterkrankung</li> <li>Änderung der Bedingungen für einen Re-Induktionszyklus <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Kriterium &gt; 10% Blasten in der Knochenmarkbiopsie an Tag 15 wurde auf &gt; 5% korrigiert.</li> <li>Die DNR-Dosierung wurde von 60 auf 35 mg/m<sup>2</sup>/Tag herabgesetzt.</li> </ul> </li> <li>Ergänzung von Leitlinien für allogene Transplante</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (25. Mai 2009)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung der <i>Salvage</i>-Therapie</li> <li>Zusätzliche Klarheit hinsichtlich des Knochenmarktransplantats in Bezug auf die letzte Dosis GO</li> </ul> <p><b>Amendment 4 (31. Dezember 2009)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzliche Empfehlungen zum Umgang mit anhaltender Thrombozytopenie: Keine Konsolidierung durchführen, Myelogramm prüfen und das Absetzen von GO patientenindividuell mit dem Studienkoordinator diskutieren, falls die Thrombozytenzahl 14 Tage nach dem letzten Therapiezyklus auf &lt; 100.000/µl herabsinkt.</li> </ul> <p><b>Veränderungen gegenüber den vorab geplanten Analysen <i>Statistical Analysis Plan</i> (SAP)</b></p> <p><b>Erste Änderung im SAP (Version 2, 01.12.2014)</b></p> <p>SAP-Version 2 beschreibt die Analysen zusätzlicher Daten, die zuvor nicht beschrieben worden sind, und enthält Überarbeitungen der Beschreibungen aufgrund geänderter Datenerfassungspläne.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Angaben zu folgenden Daten wurden ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-studienassoziierte Begleitmedikation</li> <li>Neue anti-leukämische Behandlung nach Absetzen der Studienmedikation</li> <li>SZT (mit dem Ziel die vorhandenen Angaben zu vervollständigen)</li> <li>Infektionen</li> <li>Bestimmte unerwünschte Ereignisse</li> <li>Therapieabbruch</li> <li>Daten zum Tod (mit dem Ziel die vorhandenen Angaben zu erläutern)</li> <li>Studienmedikation (mit dem Ziel der Überprüfung der zugrunde liegenden Dokumentation)</li> <li>Infektionen (geänderte Zusammenfassung der Daten)</li> </ul> </li> <li>Erläuterung, dass die Einstufung der Labordaten und der Sputum-Fraktion nach CTCAE v4.03 erfolgte (enthält die Besonderheiten zur programmgesteuerten Zuweisung)</li> <li>Die Dauer der schweren/lebensbedrohlichen Thrombozytopenie und Neutropenie wurde auf <i>Zeit bis zur Wiederherstellung auf bestimmte Werte</i> geändert, um Vergleiche mit anderen Studien zu ermöglichen.</li> <li>Erläuterung der Zusammenfassung der Tode während der Induktion und der behandlungsassoziierten Tode</li> <li>Von den Originaldaten abgeleitetes ereignisfreies und rezidivfreies Überleben wurden als nicht notwendig und leicht durchführbar erachtet, sodass diese Analysen für den CSR nicht berücksichtigt wurden.</li> <li>Subgruppenanalysen und Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden aktualisiert und einige Subgruppenanalysen wurden ergänzt.</li> <li>Die Zusammenfassung der Übereinstimmung der Prüfarzte und unabhängigen Reviewer bezüglich des EFS wurde ergänzt.</li> </ul> <p>Weiterhin wurden aufgrund der Datenübertragung im Juli 2013 einige zusätzliche Erläuterungen ergänzt. Diese Spezifikationen waren bereits abgeschlossen, bevor die finalen Analysen zum Gesamtüberleben veröffentlicht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erläuterung der Formulierung zur Zensierung der <i>Time to Event</i>-Endpunkte</li> <li>Erläuterung, dass die Zeitpunkte der Krankheitsbewertung den Zeitpunkten der Analyse des peripheren Blutes und des Knochenmarks auf Blasten entsprechen</li> <li>Aktualisierung der NCCN-Risikoklassifizierung nach der 2013-Leitlinie, welche nach Fertigstellung des SAP, aber vor dem Datentransfer veröffentlicht wurde</li> </ul> <p><b>Erste Änderung im SAP (Version 3, 26.05.2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung der MRD-Analysen</li> <li>Ergänzung der Subgruppen Alter und Geschlecht für die GO Expositionstabellen</li> <li>Zusätzliche Zusammenfassung von eingeteilten unerwünschten Ereignissen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzung von Details zur Imputation fehlender Anfangsdaten der weiterführenden Therapien</li> <li>Ergänzung in den Dispositionstabellen zur Berücksichtigung des Verhältnisses des unerwünschten Ereignisses zur Studienbehandlung</li> <li>Erläuterung der Einteilung von unerwünschten Ereignissen nach Clustern</li> <li>Erläuterung der Definition anhaltender Thrombozytopenie</li> <li>Erläuterung, dass das CD33-MFI-Verhältnis in den Rohdaten enthalten ist und eine Ableitung nicht erforderlich ist</li> <li>Erläuterung der Zusammenfassung der Remissionsraten über Prüfarzte und Reviewer hinweg</li> <li>Erläuterung, ob es mehr als eine Bewertung der LVEF nach Baseline gibt; den Patienten wird die schlechteste Einstufung zugeordnet</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                   | Probanden/Patienten                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht vorbehandelte Patienten mit morphologisch dokumentierter AML</li> <li>50-70 Jahre</li> <li>ECOG PS Status 0 bis 3</li> <li>Kardiale Funktion im normalen Bereich laut Szintigrafie oder Elektrokardiogramm</li> <li>Unterzeichnete Einverständniserklärung</li> <li>Blut- und Knochenmarkproben für molekularbiologische Untersuchungen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AML3 (APL)</li> <li>AML, die sich aus einem myeloproliferativem Syndrom ergibt</li> <li>AML, die sich aus einem bekannten myeloplastischen Syndrom ergibt und anhand eines Myelogramms mindestens 6 Monate vorher dokumentiert worden ist</li> <li>Sekundäre AML nach vorheriger Chemotherapie und/oder Radiotherapie wegen einer anderen Neoplasie</li> <li>Beteiligung des ZNS</li> <li>Unkontrollierte Infektion</li> <li>Andere vorherrschende maligne Erkrankung</li> <li>Seropositiv für HIV, HBV oder HBC (außer nach Impfung)</li> <li>Kreatinin <math>\geq 2.5</math> ULN, AST oder ALT <math>\geq 2.5</math> ULN, Gesamtbilirubin <math>\geq 2</math> ULN</li> <li>Vorherige anti-leukämische Behandlung, mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff bei hyperleukozytärer Leukämie</li> <li>Positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 26 Studienzentren in Frankreich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                           | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><b>Induktionszyklus</b></p> <p>a) DNR + Cytarabin + GO (Interventionsarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNR: 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 30-minütige Infusion (Tag 1-3)</li> <li>• AraC: 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als kontinuierliche Infusion (Tag 1-7)</li> <li>• GO: 3 mg/m<sup>2</sup>/Tag als zweistündige Infusion (Tag 1, Tag 4 und Tag 7); die Gesamtdosis von 5 mg GO pro Infusion durfte nicht überschritten werden.</li> </ul> <p>b) DNR + AraC (Kontrollarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNR: 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 30-minütige Infusion (Tag 1-3)</li> <li>• AraC: 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag als kontinuierliche Infusion (Tag 1-7)</li> </ul> <p>An Tag 15 fand eine Knochenmarkanalyse statt. Patienten mit einer nicht blastischen Zellaplasie, d. h. aplastisches Knochenmark ohne Anzeichen für eine AML, erhielten eine G-CSF-Injektion/Tag bis zu einer absoluten Neutrophilenzahl &gt; 1.000/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Falls in der Knochenmarkanalyse an Tag 15 &gt; 5 % oder &gt; 10 % (je nach Protokoll-Amendment) leukämische Blasten vorlagen, wurde ein zweiter Induktionszyklus verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNR: 35 mg/m<sup>2</sup>/Tag als 30-minütige intravenöse Infusion (Tag 1 und 3)</li> <li>• AraC: 1 g/m<sup>2</sup>/12 Stunden als zwölfstündige Infusion (Tag 1 und 3)</li> </ul> <p>Im Falle eines nicht eindeutigen Knochenmarkbefundes an Tag 15 bestand 7 Tage später die Möglichkeit einer erneuten Knochenmarkanalyse. Der zweite Induktionszyklus durfte jedoch nicht später als an Tag 22 erfolgen.</p> <p>Vor dem zweiten Induktionszyklus wurde die Kreatinin-Clearance überprüft. Im Falle einer Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min wurde kein AraC verabreicht.</p> <p><b>Salvage-Therapie</b></p> <p>Der Salvage-Zyklus am Ende der Induktion war denjenigen Patienten vorbehalten, die keinen zusätzlichen Induktionszyklus an Tag 15 erhielten und die keine komplette Remission erreichten. Ein ECOG PS &lt; 3 und eine Kreatinin-Clearance &gt; 30 ml/min waren Voraussetzung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idarubicin: 12 mg/m<sup>2</sup> (Tag 1 und 2)</li> <li>• AraC: 1 g/m<sup>2</sup> × 2/Tag (Tag 1-4)</li> <li>• G-CSF ab Tag 6</li> </ul> <p><b>1. Konsolidierungszyklus</b></p> <p>Patienten, die nach Induktion (einschließlich 2. Induktion oder Salvage-Zyklus) eine CR oder CRp erzielten, erhielten zwei Konsolidierungszyklen gemäß ihrer initial randomisierten Therapie.</p> <p>a) DNR + AraC + GO (Interventionsarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> als 30-minütige intravenöse Infusion (Tag 1)</li> <li>• AraC: 1 g/m<sup>2</sup>/12 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1-4)</li> <li>• GO: 3 mg/m<sup>2</sup>/Tag als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>b) DNR + AraC (Kontrollarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> als 30-minütige intravenöse Infusion (Tag 1)</li> <li>AraC: 1 g/m<sup>2</sup>/12 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1-4)</li> </ul> <p><b>2. Konsolidierungszyklus</b></p> <p>a) DNR + AraC + GO (Interventionsarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> als 30-minütige intravenöse Infusion (Tag 1 und 2)</li> <li>AraC: 1 g/m<sup>2</sup>/12 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1-4)</li> <li>GO: 3 mg/m<sup>2</sup>/Tag als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1)</li> </ul> <p>b) DNR + AraC (Kontrollarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> als 30-minütige intravenöse Infusion (Tag 1 und 2)</li> <li>AraC: 1 g/m<sup>2</sup>/12 Stunden als zweistündige intravenöse Infusion (Tag 1-4)</li> </ul> <p>Patienten, die einer Konsolidierung zugeteilt waren, wurden auf Laborparameter hin überprüft, einschließlich Leberfunktionstest (Bilirubin, Transaminasen), Serum-Elektrolyte und Blutbild. GO wurde nur bei folgenden Werten verabreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtbilirubin: <math>\leq 2 \times \text{ULN}</math></li> <li>AST und ALT: <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>Thrombozytenzahl: <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math></li> </ul> <p>Bei anormalem Leberfunktionstest wurde der Konsolidierungszyklus nicht verschoben. Es wurden lediglich DNR und AraC verabreicht.</p> <p>Bei anhaltender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math>) am geplanten Tag 1 des 1. oder 2. Konsolidierungszyklus (d. h. zwei Wochen nach hämatologischer Erholung vom vorherigen Zyklus) wurde das Blutbild an Tag 7 und 14 wiederholt.</p> <p>Die Konsolidierungstherapie wurde durchgeführt, sobald keine Thrombozytopenie mehr bestand (d. h. an Tag 7 oder 14).</p> <p>Bei anhaltender moderater Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math> und <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math>) erfolgte die Konsolidierung mit DNR und AraC, aber ohne GO.</p> <p>Bei einer Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math> erfolgte keine Konsolidierungstherapie und der Fall musste mit dem Studienkoordinator diskutiert werden.</p> <p>Ein Protokoll-Amendment im Dezember 2009 ergänzte die Empfehlung, dass GO während eines Konsolidierungszyklus nicht bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000/\text{mm}^3</math> an Tag 45 nach Beginn der Chemotherapie verabreicht werden sollte.</p> <p><b>Allogene SZT</b></p> <p>Patienten mit CR konnten für eine allogene Transplantation in Betracht gezogen werden. Hierbei wurde ein Intervall von 2 Monaten zwischen der letzten GO-Gabe und der Transplantation empfohlen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6                 | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primäres Ziel:</b></p> <p><u>Ereignisfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, Rezidivs oder Todes jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</li> <li>Der Prüfarzt am Studienort bestimmte die Zeitpunkte des Induktionsversagens, der Remission, des Rezidivs und/oder des Todes für jeden Patienten.</li> <li>Der Zeitpunkt des Induktionsversagens war der Zeitpunkt, an dem das Ansprechen des Knochenmarks nach dem letzten Induktionszyklus bewertet wurde, falls eine CR (vom Prüfarzt bewertet) nicht erreicht worden ist.</li> <li>Die Remission wurde von Prüfern unter folgenden Bedingungen als CR klassifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 5 % Blasten im normozellulären Mark</li> <li>Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math>, Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, keine Transfusion</li> <li>CRp, definiert als CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> </li> <li>Klinisches und hämatologisches Ansprechen wurde vom Prüfarzt nach dem Induktionszyklus, vor jedem Konsolidierungszyklus und 1 bis 2 Monate nach hämatologischer Erholung vom letzten Konsolidierungszyklus bewertet.</li> <li>Die Prüfer bewerteten und klassifizierten die Krankheitsprogression im Einklang mit den <i>International Working Group</i>-Kriterien. Es wurde die gängige Definition eines hämatologischen Rezidivs nach CR/CRp angewendet (d. h. Wiederkehren zirkulierender Blasten oder Zytopenie, welche zu einem Knochenmarkbefund mit einem Überschuss an Blasten führen), die nicht im Studienprotokoll spezifiziert war.</li> <li>Während der Behandlungsphasen wurde ein Blutbild unmittelbar vor Behandlung als Bewertungsgrundlage sowie dreimal pro Woche während Induktion und Konsolidierung erstellt.</li> <li>Knochenmarkpunktionen wurden an Tag 15 nach Behandlungsbeginn durchgeführt, nach hämatologischer Erholung von jedem Therapiezyklus (mindestens 7 Tage nach Ende der G-CSF-Behandlung) oder vor jedem Konsolidierungszyklus oder an Tag 40 bei fehlender hämatologischer Erholung sowie bei der Visite zu Behandlungsende.</li> </ul> <p><u>Unabhängiger Review</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das ereignisfreie Überleben wurde anhand der Bewertung des Prüfarztes zum Referenzdatum 01.08.2011, als die angenommene Anzahl an Ereignissen beobachtet wurde, ausgewertet. Zusätzlich wurde nach Übergabe der Daten an Pfizer eine zusätzliche retrospektive Analyse der Daten durchgeführt, um die ALFA-0701-Daten in verblindeter Form (unabhängig von Remission oder Behandlungsarm) durch ein IRC auszuwerten, um eine überprüfbare und objektive Beurteilung des</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Krankheitszustandes jedes Patienten zu erhalten. Hierfür wurden alle Daten zur Wirksamkeit herangezogen, einschließlich aller Knochenmarkpunktionen und Blutbilder, die am Studienort vom Screening bis zum Tod oder bis 28 Tage entweder nach Induktionsversagen oder Rezidiv (je nachdem, was zuerst eintrat) von den Prüfarzten gesammelt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die IRC Reviewer bewerteten den Postinduktionsstatus jedes Patienten als CR oder Induktionsversagen. Die Definition des CR lautete: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> <li>&lt; 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen</li> <li>Absolute Neutrophilenzahl von <math>1 \times 10^9/l</math>, Thrombozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, keine Transfusion</li> </ul> </li> <li>Ein Patient hatte eine CRp, sofern alle oben genannten Kriterien erfüllt waren, außer der Thrombozytenzahl von <math>&gt; 100.000/mm^3</math>. Das eCRF unterschied jedoch nicht zwischen CR oder CRp, sodass alle Patienten mit Ansprechen als CR/CRp bewertet wurden.</li> <li>Falls eine CR nach Induktion erzielt wurde, bestimmten die IRC Reviewer, ob und wann ein Rezidiv stattfand. Die Kriterien für ein Rezidiv waren: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 5</math> % Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen</li> <li>Blasten im Blutbild nicht zurückzuführen auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder G-CSF-Therapie</li> <li>Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung</li> </ul> </li> <li>Die Reviewer dokumentierten das Anfangsdatum und den Typ des Rezidivs oder, falls kein Rezidiv auftrat, das letzte ereignisfreie Datum (d. h. das letzte Datum der Knochenmark- oder Blutbildbewertung, je nachdem, was später eintrat)</li> <li>Die Daten jedes Patienten wurden zwei Hämatologen unabhängig voneinander zur Bewertung vorgelegt. Bei abweichender Beurteilung wurde ein dritter Hämatologe mit gleicher Qualifikation hinzugezogen, der die Ergebnisse nochmals in Frage stellte. Weitere Details zum Review- und Entscheidungsprozess sind in einer IRC-Charta beschrieben.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Definiert als Zeitraum ab Randomisierung bis zum Tag des Todes jeglicher Ursache.</li> <li>Patienten, von denen bekannt war, dass sie noch am Leben waren, wurden am letzten <i>Follow-up</i>-Datum oder Referenzdatum zensiert.</li> <li>Das Referenzdatum 30. April 2013 wurde für die finalen Analysen herangezogen. Todesfälle nach dem 30. April 2013 wurden in den Analysen nicht berücksichtigt</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Informationen, dass ein Patient nach dem Referenzdatum am Leben war, wurde zum Referenzdatum zensiert.</li> </ul> <p><u>Rezidivfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Patienten mit CR oder CRp wurde das rezidivfreie Überleben als Zeitraum ab Remission bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, definiert.</li> <li>Für die Primäranalyse wurde das vom Prüfarzt bestimmte Datum des Rezidivs für das rezidivfreie Überleben herangezogen.</li> <li>Die übliche Definition eines hämatologischen Rückfalls (das Wiederauftreten von zirkulierenden Blasten oder Zytopenie, die zur Durchführung einer Knochenmarkaspiration führte, die einen Überschuss an Blasten zeigte) wurde allgemein angewendet, obwohl im Protokoll nicht angegeben.</li> </ul> <p><u>Hämatologische Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das hämatologische Ansprechen beruhte auf der Einschätzung des Prüfarztes.</li> <li>Gemäß dem CHV eCRF, waren die Kategorien bei Induktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>CR (wie oben definiert)</li> <li>CRp (wie oben definiert)</li> <li>lebendig, aber mit Therapieversagen</li> <li>früher Tod vor Tag 15</li> <li>Tod in nicht plastischer Aplasie (Knochenmarkbewertung an Tag 15 durchgeführt)</li> <li>Tod nach Tag 15 (Knochenmarkbewertung an Tag 15 nicht durchgeführt)</li> </ul> </li> <li>Die Kategorien bei Konsolidierung waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>CR</li> <li>CRp</li> <li>Rückfall</li> <li>verstorben</li> <li>Abbruch der Studie</li> <li><i>Lost to follow-up</i></li> <li>nicht ausgewertet</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Weitere Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse der CD33-Expression durch Immunphänotypisierung</li> <li>Karyotypisierung und genetische Analyse von AML-Zellen</li> <li>MRD-Messungen (Da die erforderlichen Proben nicht gesammelt bzw. verarbeitet werden konnten, war eine MDR-Analyse nicht möglich.)</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7                 | Fallzahl                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 7a                | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                   | <p>Die Fallzahlbestimmung richtete sich nach dem primären Ziel, dem Vergleich des ereignisfreien Überlebens zwischen beiden Studienarmen.</p> <p><b>Fallzahl und Teststärke zur Auswertung des ereignisfreien Überlebens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für den Kontrollarm wurde ein ereignisfreies Überleben von drei Jahren auf 25 % geschätzt, für den Interventionsarm auf 40 % (HR = 0.66 unter Annahme einer exponentiellen Verteilung)</li> <li>Für eine Power von 80 % und unter Annahme eines Typ-I-Fehlers von 5 % (zweiseitig) und eines Typ-II-Fehler von 20 % war für beide Studienarme eine Fallzahl von jeweils 140 Patienten (insgesamt 280 Patienten) erforderlich, um 184 Ereignisse für eine Analyse des ereignisfreien Überlebens zu erhalten.</li> <li>Basierend auf Fallzahlen vorheriger Studien betrug die voraussichtliche Aufnahmedauer drei Jahre. Der <i>Follow-up</i>-Zeitraum war für die Dauer von zwei Jahren geplant ab dem Datum des letzten aufgenommenen Patienten.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p><b>Zwischenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwei ungeplante Interimsanalysen wurden vom CHV für das ereignisfreie Überleben durchgeführt. Die erste Interimsanalyse fand im Juli 2010 (von der französischen Behörde AFSSAPS, ANSM gefordert) und die zweite im Juli 2011 (für Abstract-Einreichung zum ASH-Meeting) statt.</li> <li>Vier ungeplante Interimsanalysen bewerteten das Gesamtüberleben. <ul style="list-style-type: none"> <li>Die AFSSAPS forderte eine ungeplante Interimsanalyse zum Gesamtüberleben anhand von Sicherheitsdaten (toxische Todesfälle) im Dezember 2009. Diese Analyse wurde im Januar 2010 durchgeführt und wertete die 194 (99 im Kontrollarm, 95 im Interventionsarm) bis dahin rekrutierten Patienten aus. Es gab keine Belege für eine Zunahme der berichteten Anzahl von Todesfällen während der Induktion, daher wurde die Studie fortgesetzt.</li> <li>Zwei zusätzliche ungeplante Interimsanalysen wurden im Juli 2010 und im Juli 2011, zur selben Zeit der beiden oben beschriebenen ungeplanten Interimsanalysen zum EFS, durchgeführt.</li> <li>Die vierte ungeplante Interimsanalyse im Februar 2012 untersuchte das finale EFS (für Lancet Publikation) und erfolgte vor der finalen Analyse zum Gesamtüberleben.</li> </ul> </li> <li>Um diesen ungeplanten Zwischenanalysen Rechnung zu tragen, wurde der <i>Lan-DeMets Alpha</i>-Ansatz mit einer <i>O'Brien-Fleming</i>-Wirksamkeitsgrenze angewendet, um retrospektiv die Typ I Gesamtfehlerrate zu korrigieren. Die berichteten p-Werte wurden nicht adjustiert.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                         | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Vorzeitiger Studienabbruch</b><br><u>Abbruchregelungen für Patienten:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten gefährlicher Nebenwirkungen</li> <li>• Ablehnung therapeutischen Empfehlungen oder empfohlener <i>Follow-up</i>-Visiten Folge zu leisten</li> <li>• Ablehnung an den Untersuchungen, die zur Beurteilung der Effektivität und Toleranz notwendig sind, teilzunehmen</li> <li>• Studienmedikament ist nicht erhältlich</li> <li>• Andere Gründe, die das Fortführen der klinischen Studie verhindern</li> </ul>                                                                                                                              |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                         | Die Zuteilung der Patienten auf die Studienarme erfolgte mittels Randomisierung anhand einer computergenerierten Sequenz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                                | <b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1<br><b>Strata:</b> Studienzentrum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge ( <i>allocation concealment</i> )<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <b>Übermittlung der Zuteilung:</b><br>Zentrale Anfrage der Zuteilung per Fax<br><b>Allocation Concealment:</b><br>Eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge ist durch die zentrale Zuteilung gewährleistet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                                                | <b>Durchführung der Zuteilung</b><br>Zuteilung der Studienteilnehmer in Gruppen durch das DBIM<br><b>Aufnahme in die Studie</b><br>Durch Prüfartz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 11                | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?          | a) nicht verblindet<br>b) nicht verblindet<br>c) studienbegleitend nicht verblindet, jedoch retrospektiv Auswertungen wurden verblindet durch IRC durchgeführt: für die Bewertung des primären Endpunktes EFS (inklusive Induktionsversagen, Remission und Rezidiv) und für Nebenwirkungen; nicht verblindet für die Bewertung weiterer Endpunkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                          | Nicht relevant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 12                | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                            | <b>Primäres Zielkriterium:</b><br><u>Ereignisfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des medianen ereignisfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Methode inklusive grafischer Darstellung. Die zweiseitigen KI von 95 % wurden anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation berechnet.</li> <li>• Auswertung anhand eines zweiseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,05</math>; Der Behandlungseffekt wird nur bei einem Unterschied zugunsten von GO als statistisch signifikant angesehen, was einem einseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,025</math> entspricht.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des HR mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> <li>Bestimmung des HR (Sensitivitätsanalyse) mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels stratifiziertem und adjustiertem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> <li>ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten von 1, 2 und 3 Jahren wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode mit zweiseitigem KI von 95 % nach der <i>Greenwood</i>-Formel geschätzt.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des medianen Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Methode inklusive grafischer Darstellung. Die zweiseitigen KI von 95 % wurden anhand der <i>Brookmeyer-Crowley</i>-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation berechnet.</li> <li>Auswertung anhand eines zweiseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,05</math>; Der Behandlungseffekt wird nur bei einem Unterschied zugunsten von GO als statistisch signifikant angesehen, was einem einseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,025</math> entspricht.</li> <li>Bestimmung des HR mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des HR (Sensitivitätsanalyse) mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels stratifiziertem und adjustiertem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> </ul> </li> <li>Überlebenswahrscheinlichkeiten von 1, 2 und 3 Jahren wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode mit zweiseitigem KI von 95 % nach der <i>Greenwood</i>-Formel geschätzt.</li> <li>Auswertung der vier ungeplanten Interimsanalysen anhand der <i>alpha Spending</i>-Funktion nach <i>LanDeMets</i> mit <math>\alpha = 0,05</math> und einer <i>O'Brien-Fleming</i>-Wirksamkeitsgrenze.</li> </ul> <p><u>Rezidivfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des medianen rezidivfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Methode inklusive grafischer Darstellung. Die zweiseitigen KI von 95 % wurden anhand der <i>Brookmeyer-Crowley</i>-Methode mit <i>log-log</i>-Transformation berechnet.</li> <li>Auswertung anhand eines zweiseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,05</math>; Der Behandlungseffekt wird nur bei einem Unterschied zugunsten von GO als statistisch signifikant angesehen, was einem einseitigen <i>Log-Rank</i>-Tests mit <math>\alpha = 0,025</math> entspricht.</li> <li>Bestimmung des HR mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> <li>Bestimmung des HR (Sensitivitätsanalyse) mit einem zweiseitigen KI von 95 % mittels stratifiziertem und adjustiertem <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> <li>rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten von 1, 2 und 3 Jahren wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode mit zweiseitigem KI von 95 % nach der <i>Greenwood</i>-Formel geschätzt.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                         | <p><u>Hämatologisches Ansprechen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Prozentberechnung für jede Kategorie</li> <li>Bestimmung von Punktschätzern für jeden Behandlungsarm</li> <li>Vergleich der Behandlungsarme durch Bestimmung der absoluten Risikodifferenz, des relativen Risikos und des <i>Odds-Ratio</i> mit jeweils zweiseitigem KI von 95%</li> <li>Auswertung des Behandlungseffektes anhand eines zweiseitigem <i>Fisher's-Exact-Test</i></li> </ul> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Prozentberechnung für jede Kategorie</li> </ul> <p>Folgende Variablen zu Studienbeginn wurden als Kovariate in den adjustierten statistischen Modellen berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> <li>Anzahl weißer Blutzellen</li> <li>ECOG PS</li> <li>Anteil CD33-positiver leukämischer Blasten</li> <li>CD33-MFI-Verhältnis</li> <li>Risikoklassifizierung (NCCN und ELN)</li> <li>Zytogenetik nach Klassifizierung durch CHV</li> <li>Genotypkategorie nach CHV</li> <li><i>FLT3</i>-ITD-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp</li> <li><i>NPM1</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp</li> <li><i>CEBPA</i>-Mutationsstatus</li> <li><i>MLL</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp</li> <li><i>WT1</i>-Mutationsstatus</li> </ul> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p><u>Modifizierte <i>Intention to Treat</i> (mITT)-Population</u></p> <p>Umfasst die 271 randomisierten Patienten, für die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns eine unterzeichnete Einverständniserklärung existierte. Die Analyse erfolgte gemäß randomisierter Zuteilung zum Studienarm, unabhängig von der tatsächlichen Medikamentengabe. Patienten, die sich einer SZT unterzogen, wurden ebenfalls eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population zur Berechnung aller Endpunkte, bis auf Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>As Treated (AT)-Population</u></p> <p>Umfasst die 268 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Analyse erfolgte gemäß tatsächlicher Medikamentengabe, sofern nicht anders angegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Population zur Berechnung der Nebenwirkungen</li> </ul> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p><u>Ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben, Rezidivfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (&lt; 60 vs. ≥ 60 Jahre)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG PS (0 und 1 vs. <math>\geq 2</math>)</li> <li>• NCCN-Risikoklassifizierung (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)</li> <li>• ELN-Risikoklassifizierung (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)</li> <li>• Zytogenetik nach Klassifizierung durch CHV (günstig vs. intermediär vs. ungünstig)</li> <li>• Genotypkategorie nach CHV (günstiges Risiko vs. ungünstiges Risiko)</li> <li>• <i>FLT3</i>-ITD-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp (positiv vs. negativ vs. fehlend)</li> <li>• <i>NPM1</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp (mutiert/positiv vs. wildtyp/negativ vs. fehlend)</li> <li>• <i>CEBPA</i>-Mutationsstatus (mutiert/positiv vs. wildtyp/negativ vs. fehlend)</li> <li>• <i>MLL</i>-Mutationsstatus bei normalem Karyotyp (mutiert/positiv vs. wildtyp/negativ vs. fehlend)</li> <li>• <i>WT1</i>-Mutationsstatus (überexprimiert/positiv, nicht überexprimiert/negativ vs. fehlend)</li> <li>• Anteil CD33-positiver leukämischer Blasten (&lt; 70 % vs. <math>\geq 70</math> Jahre)</li> <li>• CD33-MFI-Verhältnis (&lt; 5 vs. <math>\geq 5</math>; &lt; 12 vs. <math>\geq 12</math>; &lt; 15 vs. <math>\geq 15</math>)</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden für die Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS- und RFS-Sensitivitätsanalysen durch Bewertungen der Prüfarzte sowie durch IRC basierend auf den Referenzdaten zum 01. August 2011 und 30. April 2013</li> <li>• Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben basierend auf der AT-Population (KM-Plot, mediane Zeit bis zum Tod inkl. zweiseitiges KI und p-Wert eines <i>Log-Rank</i>-Test (stratifiziert und unstratifiziert), HR inkl. 95% KI aus Cox-Model (stratifiziert und unstratifiziert), Anzahl und Prozent an Todesfällen und Anzahl und Prozent zensierter Fälle)</li> <li>• ALFA-definiertes EFS als Auftreten eines Ereignisses bestehend aus Rezidiv oder Tod aus jedem Grund, was immer davon zuerst eintrat. Datum des Rezidivs wurde durch Prüfarzt festgelegt. Evtl. Zensur zum Referenzdatum 01. August 2011 oder zum Datum der letzten bekannten Untersuchung zur Krankheitsbewertung. Ereignisse nach dem Referenzdatum wurden nicht berücksichtigt. Falls eine durchgehende Ereignisfreiheit nach dem Referenzdatum festgestellt wurde, wurde zum Referenzdatum zensiert, ansonsten zum Datum der letzten bekannten Untersuchung zur Krankheitsbewertung.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalysen bzgl. der zeitlichen Planung von Untersuchungen zur Krankheitsbewertung indem weitere <i>Time to Event</i>-Analysen durchgeführt wurden (Patienten, für die keine entsprechenden Ereignisse verzeichnet wurden, wurden jeweils aus der Analyse ausgeschlossen) mit Ergebnissen gemäß KM-Methodik mit zweiseitigem <i>Log-Rank</i>-Test:</li> <li>Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsbewertung im Rahmen der Induktionsphase</li> <li>Zeit von Randomisierung bis zur letzten Krankheitsbewertung im Rahmen der Induktionsphase</li> <li>Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsbewertung im Rahmen der Konsolidierungsphase</li> <li>Zeit von Randomisierung bis zur letzten Krankheitsbewertung im Rahmen der Konsolidierungsphase</li> <li>Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsbewertung im Rahmen eines <i>Follow-up</i>-Visit nach Behandlungsende</li> <li>Zeit von der letzten Krankheitsbewertung vor einer Krankheitsbewertung, die ein Rezidiv dokumentierte, bis zum Rezidiv</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>Gesamt</u><br>a) n = 271<br>b) n = 268<br>c) n = 271<br><u>Nach Behandlungsgruppe</u><br><u>DNR + AraC + GO</u><br>a) n = 135<br>b) n = 134<br>c) n = 135<br><u>DNR + AraC</u><br>a) n = 136<br>b) n = 134<br>c) n = 136                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Beschreibung der verlorenen und ausgeschlossenen Patienten erfolgte anhand der AT-Population<br><b>DNR + AraC + GO</b><br>Abbruch der Behandlung (n = 49) <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit der Studienmedikation (n = 18)</li> <li>Unerwünschtes Ereignis unabhängig von der Studienmedikation (n = 1)</li> <li>Induktionsversagen am Ende der Induktionsphase (n = 17)</li> <li>Rezidiv (n = 1)</li> <li>Symptomatische Verschlechterung (n = 1)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup>                                                                  | Charakteristikum                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    |                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn einer neuen Behandlung (n = 3)</li> <li>• Tod (n = 6)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 0)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 0)</li> <li>• Entscheidung des Patienten, die Studie nicht mehr fortzuführen (n = 0)</li> <li>• Fehlende Compliance (n = 0)</li> <li>• Andere Gründe (n = 2)</li> </ul> <b>DNR + AraC</b><br>Abbruch der Behandlung (n = 48) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit der Studienmedikation (n = 3)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis unabhängig von der Studienmedikation (n = 2)</li> <li>• Induktionsversagen am Ende der Induktionsphase (n = 26)</li> <li>• Rezidiv (n = 4)</li> <li>• Symptomatische Verschlechterung (n = 0)</li> <li>• Beginn einer neuen Behandlung (n = 3)</li> <li>• Tod (n = 5)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 1)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 0)</li> <li>• Entscheidung des Patienten, die Studie nicht mehr fortzuführen (n = 0)</li> <li>• Fehlende Compliance (n = 0)</li> <li>• Andere Gründe (n = 4)</li> </ul> |
| <b>14</b>                                                                          | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>14a</b>                                                                         | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme des ersten Patienten: 08.01.2008</li> <li>• Primär geplantes Studienende: 01.08.2011</li> <li>• Studienende:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 30.04.2013 (hinsichtlich Datenerhebung zum Gesamtüberleben)</li> <li>○ 01.11.2013 (hinsichtlich retrospektiver Datenerhebung)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>14b</b>                                                                         | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                              | Die Studie endete regulär.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| a: nach CONSORT 2010.<br>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



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

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

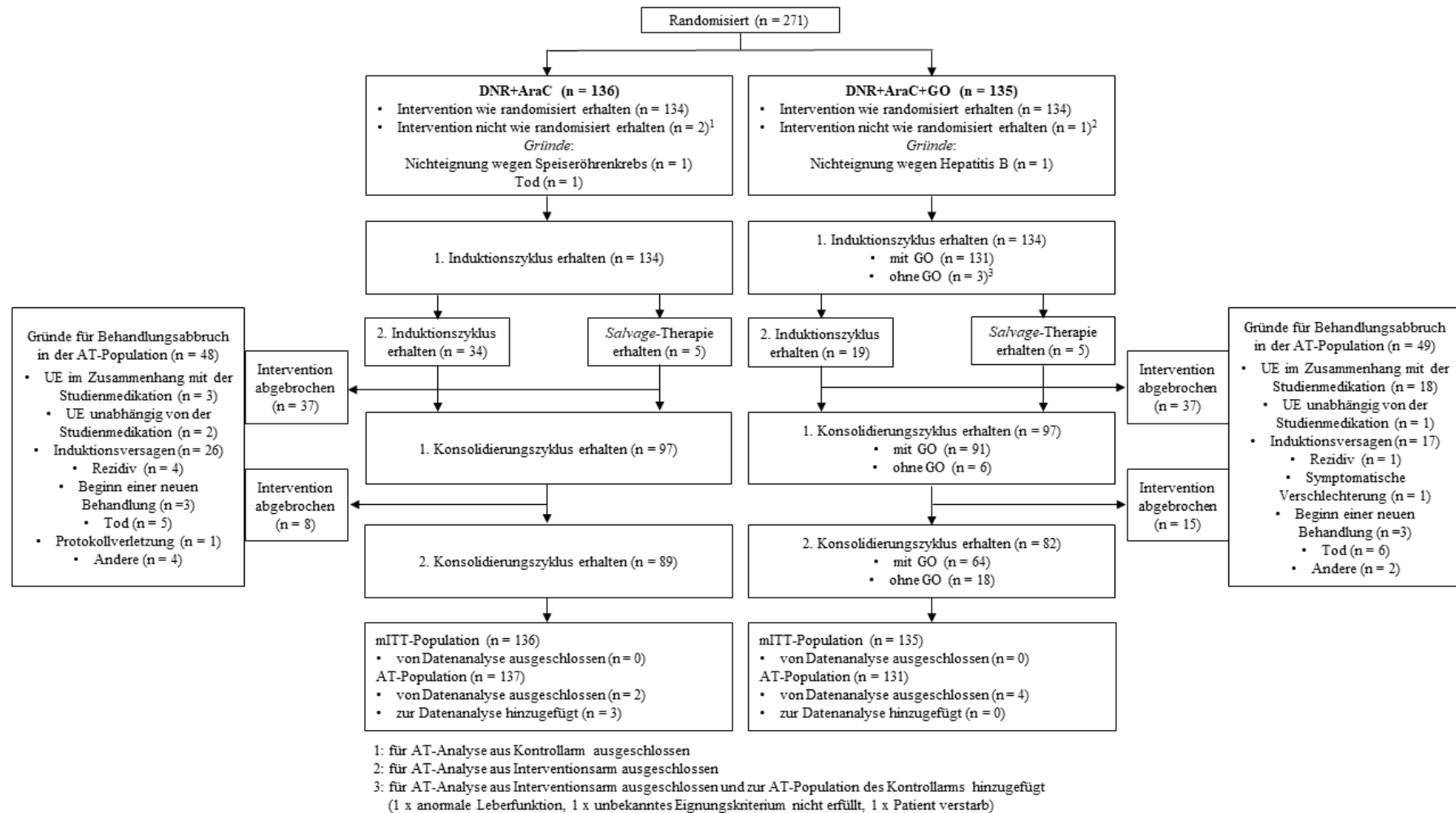


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie ALFA-0701 (MyloFrance 3)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALFA-0701

**Studie: ALFA-0701****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kürzel |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Studienbericht (ALFA-0701):<br>Multicenter, Randomized, Phase 3 Study of Fractionated Doses of the Monoclonal Antibody [drug conjugate] Gemtuzumab Ozogamicin (MYLOTARG®) in Addition to Daunorubicin + Cytarabine for Induction and Consolidation Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) Aged 50 to 70 Years | A      |
| Studienpublikation (ALFA-0701):<br>Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study.<br>Castaigne, Sylvie et al.<br>The Lancet , Volume 379 , Issue 9825 , 1508 - 1516                                                | B      |

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**☐ ja      ☐ unklar      ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A:

---

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, bei der die Patienten nicht verblindet waren.

---

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

A:

---

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, bei der behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen nicht verblindet waren.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B:

---

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine von der ALFA-Studiengruppe initiierte und durchgeführte Studie (IIR-Studie). Das Studienzentrum CHV fungierte als Sponsor und hatte mit der Sammlung der Daten eine verwaltende Funktion inne. Die Studie wurde nicht durch Pfizer als Sponsor unterstützt, auch wenn das Unternehmen Wyeth, welches durch Pfizer im Jahr 2009 akquiriert wurde, der ALFA-Studiengruppe den Wirkstoff unentgeltlich zur Verfügung stellte. Der seitens Pfizer erstellte SAP (Version 3; Stand: 26.05.2015) beschreibt Analysen, die zum Zwecke einer Zulassungseinreichung durchgeführt wurden. Der SAP wurde finalisiert und initial an die FDA übertragen, bevor irgendeine Analyse von Pfizer durchgeführt wurde.

---

Die ALFA-Studiengruppe hatte bereits vorher Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben, hämatologisches Ansprechen und Nebenwirkungen berichtet.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ ja ☒ nein

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

A, B:

Im Rahmen eines unabhängigen GCP-Audits wurden keine Hinweise für kritische Punkte bzgl. Patientenrecht, Sicherheit oder einer Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert, jedoch wurde für neun der Studienteilnehmer (fünf im Interventionsarm, vier im Kontrollarm) das Fehlen einer Dokumentation der schriftlichen Einverständniserklärung festgestellt. Als Konsequenz wurden die Daten dieser neun Patienten nicht im Rahmen des final aktualisierten Datenpaketes an Pfizer übertragen. Die Daten dieser Patienten gingen folglich nicht in die Analysen ein. Des Weiteren wurden vorherige und begleitende Medikationen und Prozeduren nicht studienbegleitend durch die Prüfarzte oder dessen Beauftragte über ein eCRF erfasst. Daher fand hierzu eine retrospektive, durch Pfizer beauftragte Erfassung anhand von Patientendaten statt.

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B:

Obwohl es sich bei der ALFA-0701-Studie um eine randomisierte zweiarmige Studie handelt, bei der die Patienten verdeckt und unabhängig den beiden Therapiearmen zugeordnet wurden und im Rahmen eines unabhängigen GCP-Audits keine kritischen Punkte bzgl. Patientenrecht, Sicherheit oder einer Kompromittierung der Datenintegrität identifiziert wurden, ist aufgrund eines offenen Studiendesigns in Kombination mit den sonstigen endpunktübergreifenden Aspekten, die zu Verzerrungen führen können, das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als hoch einzustufen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A:

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberlebens unverblindet erfolgte. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

A, B:

---

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

---

**Endpunkt: Ereignisfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja      ☐ unklar      ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A:

---

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie. Auf Basis von Patientendaten fand zusätzlich eine verblindete Evaluierung eines Induktionsversagens, einer CR/CRp und etwaiger Rezidive durch ein IRC statt. Dabei wurden zur verblindet durchgeführten IRC-Beurteilung eines Rezidivs Blutbilder, Knochmarkbiopsien und Vermerke des behandelnden Prüfarztes zu extramedullären Erkrankungen und deren molekularen oder zytogenetischen Nachweis herangezogen. Mit den Vermerken des behandelnden Arztes enthält die Beurteilung des Rezidivs eine Komponente, die unverblindet erhoben worden ist.

---

Für die Darstellung des ereignisfreien Überlebens im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens wurde die Beurteilung des IRC herangezogen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☒ ja      ☐ nein

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

---

---

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

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A:

---

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung muss aufgrund des Fehlens einer vollständigen Verblindung der Endpunkterheber grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial des ereignisfreien Überlebens ausgegangen werden. Durch die von Pfizer veranlasste retrospektive IRC-Bewertung, welche im Rahmen des Dossiers dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird das hohe Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jedoch abgeschwächt.

---

**Endpunkt: Rezidivfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
A:

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie. Auf Basis der Patientendaten fand zusätzlich eine verblindete Evaluierung der CR/CRp und etwaiger Rezidive durch ein IRC statt. Dabei wurden zur verblindet durchgeführten IRC-Beurteilung eines Rezidives Blutbilder, Knochmarkbiopsien und Vermerke des behandelnden Prüfarztes zu extramedullären Erkrankungen und deren molekularen oder zytogenetischen Nachweis herangezogen. Mit den Vermerken des behandelnden Arztes enthält die Beurteilung des Rezidivs eine Komponente, die unverblindet erhoben worden ist. Für die Darstellung des rezidivfreien Überlebens im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens wurde die Beurteilung des IRC herangezogen.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

Die Bestimmung des rezidivfreien Überlebens ist nur bei Patienten mit schon eingetretener Remission (CR/CRp) medizinisch sinnvoll bestimmbar, da ein Rezidiv erst nach einem hämatologischen Ansprechen eintritt. Dadurch, dass das rezidivfreie Überleben nur bei Patienten bestimmt wurde, die eine Remission erreicht hatten, basiert die Auswertung dieses Endpunktes nicht auf allen Patienten. Hierdurch wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Da die Patientencharakteristika, also die zu Studienbeginn bekannten Faktoren, der CR/CRp-Patienten mit denen der ITT-Population vergleichbar sind, wird davon ausgegangen, dass die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht erhöht. Weiter entspricht eine Auswertung des rezidivfreien Überlebens für alle Patienten, d. h. inklusive einer Berücksichtigung der Patienten ohne CR/CRp, der Operationalisierung des Endpunktes ereignisfreies Überleben, da diese Patienten ( $\triangleq$  Patienten mit Induktionsversagen) zum Tag 0 zensiert werden. Somit besitzt das rezidivfreie Überleben trotz abweichender Operationalisierung die gleiche Aussagekraft wie das ereignisfreie Überleben.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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



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

Begründung für die Einstufung:

A:

---

Trotz transparenter und konsistenter Ergebnisdarstellung muss aufgrund des Fehlens einer vollständigen Verblindung der Endpunkterheber grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial des rezidivfreien Überlebens ausgegangen werden. Durch die von Pfizer veranlasste retrospektive IRC-Bewertung, welche im Rahmen des Dossiers dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird, wird das hohe Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt jedoch abgeschwächt. Weiterhin liefert die Vergleichbarkeit der zu Studienbeginn bekannten Faktoren keine Hinweise auf eine Verzerrung durch die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

---

**Endpunkt: Hämatologische Ansprechrate (CR/CRp)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A:

---

Es handelt sich bei der ALFA-0701-Studie um eine offene, zweiarmige Studie. Für die Darstellung des hämatologischen Ansprechens (CR/CRp) im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens wird die Beurteilung durch ein IRC herangezogen. Die IRC-Beurteilung der CR/CRp-Rate beruhte auf einer verblindeten Neubewertung von ausschließlich objektiven Laborparametern. Lediglich die retrospektive, vollständig verblindete Auswertung wurde für die Darstellung im Dossier und die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A:

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

**Endpunkt: Nebenwirkungen (UE, SUE, UE mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$ , UE, die zum Therapieabbruch führen, UE von besonderem Interesse)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A:

Die ALFA-0701 ist eine offene, zweiarmlige Studie. Die Nebenwirkungen wurden von den Patienten berichtet sowie vom behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide Parteien hatten dabei aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen und folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen. Da die Erhebung der Nebenwirkungen durch die Prüfarzte des Studienzentrums CHV nicht nach internationalen GCP-Standards erfolgte, hat Pfizer nach Übernahme der Daten eine unverblindete retrospektive Analyse der Patientenakten durch einen externen Beauftragten des CHV veranlasst. Dadurch wird eine besser überprüfbare und objektivere Beurteilung der Nebenwirkungen erreicht.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

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

---

---

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

☐ ja      ☒ nein

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

A:

---

Für die Studie wurden Nebenwirkungen auf verschiedene Art und Weise erfasst. Studienbegleitend erfasste das Studienzentrum CHV die Sicherheitsparameter über eine Checkliste vordefinierter Toxizitäten anstatt über eine offene Abfrage zu therapiebedingten Nebenwirkungen. Im Rahmen der retrospektiven Berichterstattung wurden Nebenwirkungen durch einen externen Beauftragten des Studienzentrums CHV beurteilt und in weitere Kategorien unterteilt (Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades, VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades, schwere Infektionen, UE, die zum Studienabbruch führten). SUE wurden im Rahmen der retrospektiven Berichterstattung ebenfalls neu bewertet, indem Pfizer jedes berichtete SUE überprüfte und bewertete.

---

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

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A:

---

Durch die fehlende Verblindung und der damit einhergehenden Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit, sowohl der Patienten als auch der behandelnden Personen, und der retrospektiven Erfassung von Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft. Eine retrospektive Analyse der Patientenakten resultierte in einer besser überprüfbaren und objektiveren Beurteilung der Nebenwirkungen.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

*Zulässige Gründe sind:*

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---