

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Gemtuzumab Ozogamicin

Datum der Veröffentlichung: 3. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	8
2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen	10
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	15
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	15
2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte	16
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	25
2.5.4 Statistische Methoden.....	27
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	30
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	30
2.6.2 Mortalität.....	36
2.6.3 Morbidität.....	36
2.6.4 Lebensqualität	38
2.6.5 Sicherheit	38
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	41
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Gemtuzumab Ozogamicin	41
3.2 Design und Methodik der Studie	41
3.3 Wirksamkeit	44
3.4 Lebensqualität	45
3.5 Sicherheit.....	45
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
5 Zusammenfassung der Bewertung	48
Referenzen	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie ALFA-0701	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Interventionen	12
Tabelle 3:	Protokolländerungen	14
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte in der Studie ALFA-0701	15
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	16
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	17
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	23
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der Studie ALFA-0701	25
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ALFA-0701	26
Tabelle 10:	Definierte Analysepopulationen der Studie ALFA-0701.....	27
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben der Studie ALFA-0701.....	30
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation.....	31
Tabelle 13:	Exposition mit der Studienmedikation, As-treated-Population.....	33
Tabelle 14:	Begleitmedikationen bei $\geq 10\%$ in einem Studienarm.....	34
Tabelle 15:	Stammzelltransplantationen, mITT-Population.....	34
Tabelle 16:	Eingesetzte Folgetherapien für AML, mITT-Population	35
Tabelle 17:	Gesamtüberleben, mITT-Population	36
Tabelle 18:	Ereignisfreies Überleben, mITT-Population	36
Tabelle 19:	Hämatologisches Ansprechen, mITT-Population.....	37
Tabelle 20:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit CR/CRp der mITT-Population	38
Tabelle 21:	Zusammenfassung zum Auftreten von UE, As-treated-Population	39
Tabelle 22:	UE von besonderem Interesse, As-treated-Population.....	39
Tabelle 23:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALFA-0701	48

Abkürzungsverzeichnis

ALFA	Acute Leukemia French Association
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
APL	Promyelozytenleukämie
AraC	Cytarabin
AST	Aspartat-Aminotransferase
CEBPA	Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/Enhancer-Bindeprotein Alpha (CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha) (Gen)
CHV	Centre Hospitalier de Versailles
CR	Komplettremission
CRp	Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie
CSR	Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DNR	Daunorubicin
eCRF	elektronischer Prüfbogen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLT3	FMS-Like Tyrosine Kinase-3 (Gen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO	Gemtuzumab Ozogamicin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Review-Komitee
ITD	Interne Tandemduplikation
KI	Konfidenzintervall

MDR	Multidrug-Resistance-Proteine
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
MLL	Myeloid/Lymphoid Leukemia (Gen)
MRD	Minimal Residual Disease
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM1	Nucleophosmin-1 (Gen)
OS	Gesamtüberleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOS	Sinusoidales Obstruktionssyndrom
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Oberer Grenzwert
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VOD	Venookklusive Erkrankung
WHO	World Health Organization
WT1	Wilms' Tumor Suppressor (Gen)

Hintergrund

Gemtuzumab Ozogamicin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin in seiner Sitzung am 27. November 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. August 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 3. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Als akute myeloische Leukämien (AML) werden verschiedene hämatologische Stammzell-erkrankungen zusammengefasst. Diese sind durch unreife Blutzellen und durch eine verminderte Produktion normaler blutbildender Zellen der myeloischen Linie im Knochenmark, Blut und anderen Geweben gekennzeichnet. Als Folge kommt es zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie mit den Symptomen Schwäche, Kurzatmigkeit, gestörte Wundheilung, Fieber, Infektionen, Blutungen und Blässe. Etwa ein Drittel der Erkrankten zeigt eine extramedulläre Manifestation mit spezifischen Symptomen an der Haut, im zentralen Nervensystem, am Auge und in der Unterhaut. Laut EPAR zu Gemtuzumab Ozogamicin beträgt die jährliche Inzidenz der AML bei Erwachsenen 5–8 Fälle pro 100.000 Personen. Das Risiko einer AML-Erkrankung steigt mit dem Alter. In der Altersgruppe der > 70-Jährigen liegt die Inzidenz bei 15–25 pro 100.000 Personen. Das mediane Alter bei Diagnose wird mit 67 Jahren angegeben [5].

Die genaue Ursache für die Erkrankung ist unbekannt. Viele der genetischen Veränderungen, die in den Stammzellen identifiziert wurden, spielen eine Rolle bei leukämischen Zellumwandlungen und bei der Zellvermehrung. Demzufolge erfolgt die Unterteilung der AML nach der WHO-Klassifikation unter anderem anhand zytogenetischer Befunde. Weiterhin wird sowohl nach bestimmten Veränderungen des Knochenmarks unterschieden als auch in therapiebedingte AML oder andere, seltenere Formen eingeteilt [4]. Die AML-Klassifikation ergibt sich aus den Befunden des Blutbildes, mikroskopischen Untersuchungen von Knochenmarkausstrichen sowie zytogenetischen Untersuchungen und Immunphänotypisierung. Die AML ist umgehend behandlungsbedürftig. Ohne Behandlung führt die Erkrankung binnen weniger Wochen oder Monate zum Tod. Im Zusammenhang mit der Behandlung variiert die Lebenserwartung von Menschen mit AML in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie dem Alter, dem Gesundheitsstatus, Komorbiditäten sowie den morphologischen, zytogenetischen und immunphänotypischen AML-Merkmalen. Neben dem Alter stellen die zytogenetischen Merkmale den wichtigsten prognostischen Faktor dar [5]. Die Risikoklassifizierung der Leitlinie des European LeukemiaNet (ELN) in günstig, intermediär und ungünstig basiert auf zytogenetischen Befunden und dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Mutationen u. a. in den Genen NPM1, FLT3-ITD und CEBPA. [4]

Therapieentscheidungen richten sich nach den körperlichen Eigenschaften der Betroffenen und deren Krankheitsbiologie. Bei jüngeren und älteren fitten Patienten besteht ein kurativer Therapieanspruch. Ein potentiell kurativer Therapieansatz umfasst eine Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission (CR) und eine Konsolidierungstherapie zur Erhaltung der CR. Wenn die Patienten für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, kommt eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Antrazyklin gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Cytarabin oder einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) in Betracht. Bei weniger gesunden Patienten kommen Cytarabin, Azacitidin oder Decitabin zum Einsatz [5].

Das 5-Jahres-Überleben bei AML wird auf 19 % geschätzt, wobei die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mit ca. 5 % bei Patienten \geq 65 Jahre und bis zu 50 % bei jüngeren Patienten altersabhängig stark variiert [9]. Die Mehrzahl der AML-Patienten erleidet nach Erreichen einer Remission ein Rezidiv, wobei die meisten Rezidive bereits innerhalb der ersten 3 Jahre auftreten [10].

Gemtuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und besteht aus dem gegen CD33 gerichteten monoklonalen Antikörper, welcher kovalent an den zytotoxischen Wirkstoff N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin gebunden ist [7].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Kombinationstherapie mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie laut EPAR

- 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 Years.

Supportive Studien laut EPAR

Für die Zulassung wurden insgesamt 19 Studien mit Gemtuzumab Ozogamicin (GO) eingereicht. Neben der pivotalen Studie wurden vier dieser Studien in eine für die vorliegende Indikation supportive Metaanalyse (Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis) zum Vergleich von GO plus Chemotherapie versus Chemotherapie zur Induktionstherapie eingeschlossen (siehe Abbildung 1) und als supportiv im EPAR beschrieben [5]:

- Southwest Oncology Group [SWOG] S0106
- Medical Research Council [MRC] AML15
- National Cancer Research Institute [NCRI] AML16
- Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies aiguës et Autres Maladies du Sang [GOELAMS] AML2006IR

In den 14 weiteren Studien wurde GO nicht in Kombination mit hoch dosierter Chemotherapie als Induktionstherapie eingesetzt, sondern GO anstelle der Chemotherapie oder vor der Chemotherapie bzw. GO nur zur Konsolidierung verwendet. Da diese Studien damit nicht das Anwendungsgebiet abbilden, wurden sie nicht in die supportive Metaanalyse im EPAR eingeschlossen.

Table 12 Overview of Clinical Studies with gemtuzumab ozogamicin

Study Name	Study Design	Study Population	Efficacy Population (Safety Population) [GO/No GO]	Induction Treatment
Studies with GO in Combination with Chemotherapy				
<i>Pivotal Phase 3 Study</i>				
Study ALFA-0701 (MyloFrance 3, WS936568)	Phase 3, open-label, randomised 1:1 study to assess benefit and toxicity of adding fractionated GO to standard induction chemotherapy.	Adults 50-70 years of age with previously untreated de novo AML	271 [135/136] (268 [131/137])	GO: 3 mg/m ² (maximum dose 5 mg) D1, 4, 7. Chemotherapy: DNR 60 mg/m ² /d D1-3; AraC 200 mg/m ² /d D1-7 vs Chemotherapy without GO
<i>Supportive Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis</i>				
IPD Meta-Analysis	Five (5) randomised studies of GO added to chemotherapy during induction	Patients ≥15 years of age with newly diagnosed AML and MDS	3331 [1663/1668] (3331 [1663/1668])	Intensive induction chemotherapy, designed to induce CR in patients. The meta-analysis included trials that allowed an unconfounded comparison of GO in Course 1 of induction chemotherapy (ie. chemotherapy plus GO versus chemotherapy without GO), excluding trials where GO was used in place of part of a chemotherapy regimen, before chemotherapy, or only in consolidation. Trials involving less intensive regimens such as low-dose AraC (LDAC) were excluded from the IPD meta-analysis.
<i>Individual Phase 3 Studies Included in the Supportive IPD Meta-Analysis^a</i>				
Study SWOG S0106 (WS936510)	Phase 3, open-label, randomised study to assess the benefit of adding GO to standard induction therapy, followed by a post-consolidation randomisation to receive either 3 additional doses of GO or no additional therapy.	Adults 18-60 years of age with previously untreated de novo non-M3 AML.	595 [295/300] (595 [295/300])	GO: 6 mg/m ² D4 Chemotherapy: DNR 45 mg/m ² /d D1, 2, 3; AraC 100 mg/m ² /d Course 1 D1-7; vs Chemotherapy without GO
Study MRC AML15 (WS1974568)	Phase 3, open-label, randomised study to assess the benefit of adding GO to induction and/or consolidation chemotherapy.	Adults <60 years of age with previously untreated de novo AML or secondary AML, APL ^b	1099 [548/551] (1099 [548/551])	GO: 3 mg/m ² D1 of Course 1 plus Chemotherapy: 1) ADE 2) DNR 50 mg/m ² D1, 3, 5 AraC 100 mg/m ² /q12h, D1-10 3) FLAG-Ida vs Chemotherapy without GO
Study NCRI AML16 (WS936667)	Phase 2/3, open label, randomised study to assess the benefit of adding GO to standard induction chemotherapy.	Adults >60 years of age with previously untreated de novo or secondary AML or high-risk MDS	1115 [559/556] (1115 [559/556])	GO: 3 mg/m ² D1 Chemotherapy: 1) DNR 50 mg/m ² /d D1, 3, 5 AraC 100 mg/m ² /q12h, D1-10 2) DNR 50 mg/m ² /d D1, 3, 5 clofarabine 20 mg/m ² /d D1-5; +GO 3 mg/m ² D1 vs Chemotherapy without GO
Study GOELAMS AML2006IR (WS936554)	Phase 3, open label, randomised study to assess the benefit of adding GO to standard induction and consolidation chemotherapy.	Patients ≤60 years of age with newly diagnosed intermediate-risk cytogenetics CD33-positive AML	251 [126/125] (251 [126/125])	GO: 6 mg/m ² D4 Chemotherapy: DNR 60 mg/m ² D1-3 AraC 200 mg/m ² /d D1-7 vs Chemotherapy without GO

Abbildung 1: Zusammenfassung der in der supportiven Metaanalyse eingeschlossenen Studien im EPAR [5]

2.3 Berücksichtigte Studien und Liste der verwendeten Quellen

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der pivotalen Studie ALFA-0701 vor. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und die im EPAR als supportiv beschriebenen Studien für die Nutzenbewertung als nicht relevant bewertet, da in diesen Studien GO nicht gemäß Zulassung eingesetzt (anderes Dosierungsschema) und/oder eine von dem zugelassenen Anwendungsgebiet abweichende Population (sekundäre AML, APL, myelodysplastisches Syndrom) untersucht wurde.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von GO basiert demnach auf der Studie ALFA-0701. Folgende Unterlagen wurden herangezogen:

- Studienbericht (CSR) inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ALFA-0701 (MyloFrance 3), NCT00927498. [6]
- Herstellerdossier zu Gemtuzumab Ozogamicin.
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report. [5]
- Castaigne et al. (2012). "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* 379(9825): 1508-1516. [2]

2.4 Studiencharakteristika

Die Bewertung des Zusatznutzens von GO basiert auf der Studie ALFA-0701, welche nachfolgend in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert wird.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ALFA-0701

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ALFA-0701 ist eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von GO in Kombination mit einer 3+7-Standard-Chemotherapie bestehend aus DNR und AraC im Vergleich zu DNR plus AraC ohne GO in der Behandlung von Patienten mit AML im Alter von 50–70 Jahren.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Als primäres Zielkriterium wurde das ereignisfreie Überleben (EFS) definiert. Das Follow-Up der Patienten betrug mindestens 2 Jahre.</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Der pU erwarb kurz vor Studienende die Rechte der Daten der von der Acute Leukemia French Association initiierten Studie und führte eine retrospektive Datenerhebung durch, auf deren Grundlage die Ergebnisse im CSR beruhen (siehe unten: „Retrospektive Datenerhebung nach Datenübertragung an den pU“).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht vorbehandelte Patienten mit morphologisch dokumentierter AML. • 50–70 Jahre alt. • ECOG-PS 0–3. • Kardiale Funktion im normalen Bereich laut Szintigraphie oder Elektrokardiogramm. • Vorliegen von Blut- und Knochenmarkproben für molekularbiologische Untersuchungen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML3 (APL). • AML, die aus einem myeloproliferativem Syndrom herrührt. • AML, die aus einem bekannten myelodysplastischen Syndrome herrührt und anhand eines Myelogramms mindestens 6 Monate vorher dokumentiert worden ist. • Sekundäre AML nach vorangegangener Chemotherapie und/oder Radiotherapie zur Behandlung anderer neoplastischer Erkrankung. • Beteiligung des zentralen Nervensystems • Unkontrollierte Infektion. • Andere bestehende maligne Erkrankungen. • Seropositive für HIV, HBV oder HCV (außer nach Impfung). • Kreatinin $\geq 2,5$ ULN; AST oder ALT $\geq 2,5$ ULN; Gesamtbilirubin ≥ 2 ULN. • Vorangegangene antileukämische Behandlung mit Ausnahme von Hydroxyurea bei hyperleukozytärer Leukämie.
<p>Intervention und Zahl der Patienten</p>	<p>Interventionsgruppe: GO in Kombination mit DNR und AraC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierte Patienten: 140 • Anzahl randomisierte Patienten mit Einverständniserklärung: 135 <p>Kontrollgruppe: DNR und AraC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierte Patienten: 140 • Anzahl randomisierte Patienten mit Einverständniserklärung: 136 <p>Nur die Patienten, für die eine unterschriebene Einverständniserklärung in den Studienzentren vorlag, wurden beim Datentransfer und der nachfolgenden retrospektiven Datenerhebung (siehe unten: „Retrospektive Datenerhebung nach Datenübertragung an den pU“) eingeschlossen. Für 9 randomisierte und behandelte Patienten lag keine Einverständniserklärung vor; diese Patienten wurden vom Datentransfer ausgeschlossen und nicht in den im CSR präsentierten Analysen berücksichtigt.</p>
<p>Ort und Zeitraum der Durchführung</p>	<p>Ort 26 Studienzentren in Frankreich</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erster Patient: 08.01.2008 • Einschluss letzter Patient: November 2010 • Studienende: <ul style="list-style-type: none"> ○ finaler Datenschnitt für Gesamtüberleben: 30.04.2013 ○ Datenschnitt der retrospektiven Datenerhebung: 01.11.2013
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p>Primärer Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Ansprechrate (CR und CRp [Thrombozyten $< 100.000/\text{mm}^3$]) • Kumulative Rezidivrate • Dauer der Remission • Gesamtüberleben • Sicherheitsprofil von GO zusätzlich zur Chemotherapie • Korrelation zwischen MDR-Status, Karyotyp und Mutation/Überexpression der FLT3-, MLL-, CEBPA-, NPM- Gene und Remissionsrate, Dauer der Remission, EFS und OS. • Korrelation zwischen der Höhe der Resterkrankung gemessen am WT1- oder NPM1 (bei NPM1-positiven Patienten) -Transkriptionsstatus und Dauer der Remission

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>Für folgende Faktoren wurden Subgruppenanalysen im SAP vom pU definiert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • ECOG-PS • Risiko basierend auf NCCN-Leitlinie • Risiko basierend auf ELN-Leitlinie • Cytogenetik • Genotyp • CD33-Expression • NPM1-Status • FLT3-ITD -Status • WT1-Status • MLL-Status • CEBPA-Status <p>Folgende Subgruppen wurden im Dossier vorlegt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich/weiblich) • Alter (< 60/≥ 60 Jahre) • ECOG-PS (0 und 1/≥ 2) • ELN-Risikoklassifizierung (günstig/intermediär/ungünstig) <p>Auf eine Subgruppenanalyse zu Zentrums-/Ländereffekten wurde verzichtet, da die Studie ALFA-0701 nur in Frankreich durchgeführt wurde und bei Randomisierung nach Studienzentren stratifiziert worden ist.</p>

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; APL: Promyelozytenleukämie; AraC: Cytarabin; AST: Aspartat-Aminotransferase; CEBPA: Cytosin-Cytosin-Adenosin-Adenosin-Thymin/Enhancer-Bindeprotein Alpha (CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha) (Gen); CR: Komplettremission; CRp: Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie; CSR: Studienbericht; DNR: Daunorubicin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; ELN: European LeukemiaNet; FLT3: FMS-Like Tyrosine Kinase-3 (Gen); ITD: Interne Tandemduplikation; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; MDR: Multidrug Resistance-Proteine; MLL: Myeloid/Lymphoid Leukemia (Gen); NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NPM1: Nucleophosmin-1 (Gen); OS: Gesamtüberleben; WT1: Wilms' Tumor Suppressor (Gen); ULN: Oberer Grenzwert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Intervention (GO + DNR + AraC)	Kontrolle (DNR + AraC)
<p>1. Induktionszyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m²/Tag an den Tagen 1–3¹⁾ • AraC: 200 mg/m²/Tag an den Tagen 1–7²⁾ • GO: 3 mg/m²/Tag an den Tagen 1, 4 und 7³⁾; die Gesamtdosis von 5 mg GO pro Infusion durfte nicht überschritten werden. 	<p>1. Induktionszyklus</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m²/Tag an den Tagen 1–3¹⁾ • AraC: 200 mg/m²/Tag an den Tagen 1–7²⁾
<p>An Tag 15 fand für alle Patienten eine Knochenmarkanalyse statt. Patienten mit einer nicht-blastischen Zellaplasie erhielten eine G-CSF-Injektion/Tag bis zu einer absoluten Neutrophilenzahl von > 1.000/mm³.</p> <p>2. Induktionszyklus</p> <p>Falls in der Knochenmarkanalyse an Tag 15 > 5 % (bzw. bis zum Protokoll-Amendment vom 18.02.2008 > 10 %) leukämische Blasten vorlagen, wurde ein zweiter Induktionszyklus verabreicht:⁴⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 35 mg/m²/Tag an Tag 1 und 2¹⁾ • AraC: 1 g/m²/12 Stunden an Tag 1 und 3⁵⁾ 	

Intervention (GO + DNR + AraC)	Kontrolle (DNR + AraC)
<p>Salvage-Therapie Der Salvage-Zyklus am Ende der Induktion war auf diejenigen Patienten beschränkt, die keinen zusätzlichen Induktionszyklus an Tag 15 erhielten und die keine komplette Remission erreichten. Ein ECOG-PS < 3 und eine Kreatinin-Clearance > 30 ml/min waren Voraussetzung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicin: 12 mg/m² an Tag 1 und 2 • AraC: 1 g/m² 2 x/Tag an den Tagen 1–4 • G-CSF ab Tag 6 	
<p>Konsolidierungszyklen 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>1. Konsolidierungszyklus 2 Wochen nach hämatologischer Erholung von der Induktionstherapie⁶⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² an Tag 1¹⁾ • AraC: 1 g/m²/12 Stunden an den Tagen 1–4⁷⁾ • GO: 3 mg/m²/Tag an Tag 1³⁾ 	<p>1. Konsolidierungszyklus 2 Wochen nach hämatologischer Erholung von der Induktionstherapie⁶⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² an Tag 1¹⁾ • AraC: 1 g/m²/12 Stunden an den Tagen 1–4⁷⁾
<p>2. Konsolidierungszyklus 2 Wochen nach hämatologischer Erholung von der ersten Konsolidierung⁶⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² an den Tagen 1–2¹⁾ • AraC: 1 g/m²/12 Stunden an den Tagen 1–4⁷⁾ • GO: 3 mg/m²/Tag an Tag 1³⁾ 	<p>2. Konsolidierungszyklus 2 Wochen nach hämatologischer Erholung von der ersten Konsolidierung⁶⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DNR: 60 mg/m² an den Tagen 1–2¹⁾ • AraC: 1 g/m²/12 Stunden an den Tagen 1–4⁷⁾
<p>Allogene Stammzeltransplantation Patienten mit CR konnten unter Berücksichtigung des ECOG-PS, des Alters, des molekularen und zytogenetischen Risikostatus für eine allogene Transplantation in Betracht gezogen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten in den zytogenetischen und molekularen Risikokategorien „günstig“ oder „intermediär 1“ kamen in der ersten CR für eine Transplantation nicht in Frage. • Patienten in den Risikokategorien „intermediär 2“ oder „ungünstig“ kamen bei einer CR bei Vorhandensein eines Spenders für eine Transplantation in Frage. Hierbei wurde ein Intervall von 2 Monaten zwischen der letzten GO-Gabe und der Transplantation empfohlen. 	
<p>Begleitmedikation Einschränkungen bezüglich der Begleitmedikationen wurden nicht im Protokoll definiert. Begleitmedikationen wurden im Adverse Event Report Form dokumentiert. Es erfolgte eine retrospektive Erhebung ausgewählter Begleitmedikationen, die die Patienten während der Safety-Reporting-Periode erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G-CSF zur Beschleunigung der hämatologischen Erholung bei jedem Behandlungszyklus. • Kortikosteroide als Prämedikation vor der GO-Infusion. • Alle Antibiotika i. v. zur Behandlung schwerer Infektionen (Grad ≥ 3). • Jegliche neue Therapie zur Behandlung von Herz- oder Lebererkrankungen wurde bis zum Tod oder bis zur retrospektiven Datenerhebung (01.11.2013) dokumentiert. 	

¹⁾ DNR als 30-minütige Infusion i. v.

²⁾ AraC als kontinuierliche Infusion.

³⁾ GO als zweistündige Infusion i. v.; Prämedikation mit Solumedrol (Methylprednisolon) 1 mg/kg und Polaramine (Dexchlorpheniramin) 1 Stunde vor der GO-Verabreichung erforderlich, um infusionsbedingte Symptome zu vermindern.

⁴⁾ 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. Vor dem zweiten Induktionszyklus wurde die Kreatinin-Clearance überprüft. Im Falle einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min wurde kein AraC verabreicht.

⁵⁾ AraC als 12-stündige Infusion.

⁶⁾ Patienten, für die eine Konsolidierung geplant war, wurden auf Laborparameter hin überprüft, inkl. Leberfunktionstest, Serum-Elektrolyte und Blutbild. GO wurde nur bei folgenden Werten verabreicht:

- Gesamtbilirubin: ≤ 2 x ULN
- AST und ALT: ≤ 2,5 x ULN
- Thrombozytenzahl: ≥ 100.000/mm³

Bei anormalem Leberfunktionstest wurde der Konsolidierungszyklus nicht verschoben. Es wurden lediglich DNR und AraC verabreicht.

Bei anhaltender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$) am geplanten Tag 1 des 1. oder 2. Konsolidierungszyklus (d. h. 2 Wochen nach hämatologischer Erholung vom vorherigen Zyklus) wurde das Blutbild an Tag 7 und 14 wiederholt. Sofern keine Thrombozytopenie an Tag 7 oder 14 mehr bestand, wurde die Konsolidierungstherapie protokollgemäß durchgeführt. Bei anhaltender moderater Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\text{mm}^3$ und $< 100.000/\text{mm}^3$) erfolgte die Konsolidierung mit DNR und AraC, aber ohne GO. Bei einer anhaltenden Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl $< 50.000/\text{mm}^3$ erfolgte keine Konsolidierungstherapie und der Fall musste mit dem Studienkoordinator diskutiert werden.

⁷⁾ AraC als zweistündige Infusion.

Protokolländerungen

Das Originalstudienprotokoll vom 31. Juli 2007 wurde viermal geändert. Dabei wurde die Protokollversion 1 nicht von der französischen Regulierungsbehörde genehmigt; es wurden Änderungen gefordert. Die erste Protokolländerung wurde vor Patienteneinschluss vorgenommen (Protokollversion 2: 22.10.2007). Alle weiteren Protokolländerungen erfolgten nach Einschluss des ersten Patienten am 8. Januar 2008. Informationen darüber, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Protokolländerungen eingeschlossen waren, liegen nicht vor. Der letzte Patient wurde im November 2010 in die Studie aufgenommen.

Tabelle 3: Protokolländerungen

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 2 22.10.2007 Vor Patienteneinschluss	<ul style="list-style-type: none"> Ergänzung von Empfehlungen bezüglich Konsolidierungsbehandlung (Durchführung vollständiger Labortests vor Konsolidierung; keine GO-Verabreichung im Fall von Leberabnormitäten).¹⁾ Ergänzung von Empfehlungen bezüglich GO-Infusion bei hyperleukozytischer Leukämie.¹⁾
Version 3 18.02.2008 Nach Einschluss des ersten Patienten	<ul style="list-style-type: none"> Ergänzung des Einschlusskriteriums: Vorliegen von Blut- und Knochenmarkproben für molekularbiologische Untersuchungen. Ergänzung des Ausschlusskriteriums: AML, die aus einem bekannten myelodysplastischen Syndrom herrührt und anhand eines Myelogramms mindestens 6 Monate vorher dokumentiert worden ist. Klarstellung zur Knochenmarkanalyse an Tag 15. Ergänzung einer biologischen Probennahme zur Beurteilung der Resterkrankung. Änderung der Bedingungen für einen Re-Induktionszyklus: <ul style="list-style-type: none"> Korrektur des Kriteriums $> 10\%$ Blasten in der Knochenmarkbiopsie an Tag 15 auf $> 5\%$. Herabsetzen der DNR-Dosierung von 60 auf 35 mg/m²/Tag. Ergänzung von Leitlinien für allogene Transplantation.
Version 4 25.05.2009	<ul style="list-style-type: none"> Ergänzung zur Salvage-Therapie (Voraussetzungen, Konkretisierung der Chemotherapie). Klarstellung hinsichtlich einer Knochenmarktransplantation in Bezug auf die letzte Dosis GO.
Version 5 21.12.2009	Ergänzung der Empfehlung zum Umgang mit anhaltender Thrombozytopenie (u. a. keine GO-Verabreichung während der Konsolidierungsphase bei Thrombozytenzahl $< 100.000/\text{mm}^3$).

¹⁾ Laut Zusammenfassung im CSR, Originalprotokoll nicht vorliegend.

Retrospektive Datenerhebung nach Datenübertragung an den pU

Die Studie ALFA-0701 wurde durch die Acute Leukemia French Association (ALFA) initiiert und durchgeführt. Das Studienzentrum CHV (Centre Hospitalier de Versailles) sponserte die Studie und verwaltete die Daten. Nach Publikation von Studienergebnissen im Jahr 2012 [2], einschließlich der Interimsanalyseergebnisse zum Gesamtüberleben (OS), erwarb der pU die Rechte zur Nutzung der Studiendaten und es erfolgte ein Datentransfer vom Studienzentrum zum pU. Die finalen Patientendaten wurden zum Datenschnitt am 30. April 2013 übermittelt. Der pU veranlasste eine retrospektive Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durch eine unabhängige Organisation basierend auf den Patientenakten (eCRF). Es wurde eine erneute Bewertung der Morbiditätsereignisse (Induktionsversagen, Remission und Rezidiv) durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee vorgenommen (siehe Endpunktoperationalisierung). Es erfolgte eine erneute Analyse des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte. Die in Modul 4A vorgelegten Analysen basieren mit Ausnahme des Gesamtüberlebens auf der retrospektiven Datensammlung.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte in der Studie ALFA-0701

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Ereignisfreies Überleben (primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein ¹⁾
Rezidivfreies Überleben	Morbidität	Ja	Unklar ²⁾
Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)	Morbidität	Ja	Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant bewertet. Als primärer Endpunkt wird er ergänzend dargestellt.

²⁾ Die Patientenrelevanz des Endpunktes wird in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Der Endpunkt wird nicht als patientenrelevant bewertet. Aufgrund der besonderen klinischen Bedeutung werden die Ergebnisse ergänzend abgebildet.

Abkürzungen: CR: Komplettrmission; CRp: Komplettrmission mit verbleibender Thrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden ereignisfreies Überleben und hämatologisches Ansprechen als nicht patientenrelevante Endpunkte bewertet. Darüber hinaus kann die Patientenrelevanz des rezidivfreien Überlebens in der vorliegenden Operationalisierung nicht abschließend beurteilt werden (siehe Endpunktbewertung in Tabelle 6). Die Ergebnisse dieser Endpunkte werden ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.5.2 Charakterisierung der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten sowie die ergänzend dargestellten Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5–7.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
Operationalisierung	<p>OS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Versterbens, unabhängig von der Todesursache. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 2 Jahre.</p> <p>Follow-Up nach Behandlungsende Alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre; danach alle 6 Monate.</p> <p>Zensierung Patienten, von denen zuletzt bekannt war, dass sie am Leben waren, wurden zum letzten Follow-up-Datum oder zum Datenschnitt zensiert. Dabei wurden Informationen zum Überleben nach dem Datenschnitt bei der Zensierung berücksichtigt. Bei Vorliegen einer Bestätigung, dass ein Patient nach dem Datenschnitt am Leben war, wurde der Datenschnitt als Datum für die Zensierung verwendet. Andernfalls wurde der Patient zum letzten Follow-Up-Datum zensiert.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt vom 30.04.2013 und wurden in der mITT-Population durchgeführt. Todesfälle nach dem 30.04.2013 wurden in den Analysen nicht berücksichtigt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar und wird in der Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Ereignisfreies Überleben (EFS)
Operationalisierung	<p>EFS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, eines Rezidivs oder Todes jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionsversagen wurde definiert als Nichterreichen einer Remission. Als Zeitpunkt des Induktionsversagens wurde basierend auf den Empfehlungen der EMA das Datum der Randomisierung (Tag 0) gesetzt, d. h. die Zeit bis zum Ereignis bei Patienten mit einem Induktionsversagen ist null. Unter Remission wurde das Auftreten einer Komplettremission (CR) oder einer CR mit verbleibender Thrombozytopenie (CRp) zusammengefasst. Die Klassifikation in CR und CRp erfolgte durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) gemäß folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen ▪ absolute Neutrophilenzahl von $1 \times 10^9/l$ ▪ Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ ▪ keine Transfusion ▪ keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung ○ CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$) • Ein Rezidiv wurde gemäß ELN-Leitlinie wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 5 % Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen ○ Blasten im Blutbild, nicht auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder G-CSF-Therapie zurückzuführen ○ Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung <p>Einem Rezidiv musste zunächst eine Remission (CR oder CRp) vorausgehen.</p> <p>Diese Bewertung erfolgte durch zwei Hämatologen unabhängig voneinander. Bei abweichender Beurteilung wurde ein dritter Hämatologe involviert. Das IRC bewertete, ob und wann ein Rezidiv aufgetreten ist. 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).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Visite (körperliche Untersuchung, Blut- und Knochenmarkuntersuchung, Röntgen des Thorax) • Während Induktionsphase (ggf. Salvage-Behandlung) und Konsolidierungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliche Untersuchung: täglich ○ Blutuntersuchung: dreimal pro Woche ○ Röntgen des Thorax: einmal pro Woche ○ Knochenmarkuntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 15 nach Behandlungsbeginn ▪ nach hämatologischer Erholung von jedem Induktionszyklus (mindestens 7 Tage nach Ende der G-CSF-Behandlung) oder direkt vor Beginn des ersten Konsolidierungszyklus (Monat 1), oder an Tag 40 bei fehlender hämatologischer Erholung ▪ zu Beginn des zweiten Konsolidierungszyklus (Monat 3) • Follow-Up-Visiten <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Follow-Up-Visite (Monat 6): 1–2 Monate nach hämatologischer Erholung vom letzten Konsolidierungszyklus (körperliche Untersuchung, Blut- und Knochenmarkuntersuchung, Röntgen des Thorax) ○ Patienten mit CR oder CRp wurden nachfolgend alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre, danach alle 6 Monate nachbeobachtet, laut CSR erfolgten Blutuntersuchungen alle 3 Monate bis Monat 18

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Gemäß CSR wurden zusätzlich zu denen im Protokoll festgeschriebenen Visiten zu weiteren Zeitpunkten Blutuntersuchungen durchgeführt (mittlere Zeit zwischen zwei Blutuntersuchungen im Follow-Up: 35,7 Tage). Ergebnisse von Knochenmarkuntersuchungen wurden, sofern verfügbar, zu Monat 6, 21 und 24 gesammelt. Darüber hinaus wurde angegeben, dass zum Zeitpunkt eines Rezidivs Blut- und Knochenmarkuntersuchungen vorgenommen wurden.</p> <p>Basierend auf diesen Daten wurde das klinische und hämatologische Ansprechen durch den Prüfarzt nach der Induktion und vor jeder der Konsolidierungszyklen sowie 1–2 Monate nach hämatologischer Erholung vom letzten Konsolidierungszyklus sowie der Remissionsstatus im Follow-Up bewertet.</p> <p>Nach Übergabe der Studiendaten im März 2013 an den pU wurde anhand der im Studienverlauf erhobenen und von den Prüfarzten bewerteten Daten eine retrospektive Analyse des ereignisfreien Überlebens durch das IRC durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle verfügbaren Daten, einschließlich aller Knochenmarkbiopsien und Blutbilder, die vom Screening bis zum Tod oder bis 28 Tage entweder nach Induktionsversagen oder Rezidiv (je nachdem, was zuerst eintrat) erhoben wurden. In die IRC-Bewertung wurden Vermerke der Prüfarzte hinsichtlich einer vorliegenden extramedullären Erkrankung und deren molekularer oder zytogenetischer Nachweis einbezogen.</p> <p>Datenschnitte und Analysepopulation</p> <p>Die Auswertungen zum EFS im Dossier (Modul 4) basieren auf dem Datenschnitt vom 30.04.2013 und wurden in der mITT-Population durchgeführt. Die EFS-Analyse zum Datenschnitt 01.08.2011, dem primären Studienende, zu dem die im Protokoll definierte Anzahl an Ereignissen erreicht war, wurde vom pU ergänzend vorgelegt.</p> <p>Begründung der Patientenrelevanz durch den pU</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunktes begründet der pU mit dem potentiell kurativen Therapieansatz der Intervention in der Studie ALFA-0701. Ereignisse wie Induktionsversagen, Auftreten eines Rezidivs und Tod, die im EFS berücksichtigt sind, spiegeln bei einer potentiell kurativen Therapieintention ein Versagen einer potentiellen Heilung der AML wider und seien damit patientenrelevant. EFS ermögliche so die Beurteilung eines Therapieeffektes auf das krankheitsfreie Überleben.</p> <p>Darüber hinaus verweist der pU auf die Rolle der Remission bzw. des Induktionsversagens und des Auftretens eines Rezidivs bei weiteren Therapieentscheidungen bei AML-Patienten. Demnach profitiere der AML-Patient von einem verlängerten ereignisfreien Überleben, indem eine belastende SZT hinausgezögert oder vermieden werden könne.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Jedoch bestehen Unklarheiten bezüglich der Erhebungszeitpunkte. So ist nicht vollständig nachvollziehbar, zu welchen Zeitpunkten die Follow-Up-Visiten durchgeführt wurden und welche Untersuchungen dabei erfolgten. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie und anhand welcher Kriterien ein Rezidiv festgestellt wurde, falls es zwischen zwei definierten Visiten, an denen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen stattfanden, auftrat. Zudem wurde nicht beschrieben, wie eine extramedulläre Manifestation festgestellt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass hierfür körperliche Untersuchungen sowie Röntgenuntersuchungen eingesetzt wurden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>EFS ist ein kombinierter Endpunkt basierend auf den Ereignissen Induktionsversagen, Rezidiv und Tod, die mit einer unterschiedlichen Patientenrelevanz verbunden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bewertung des Induktionsversagens als Nichterreichen einer CR oder CRp erfolgte auf Grundlage von Blut- und Knochenmarkuntersuchungen ohne Symptombefund und ist nicht unmittelbar patientenrelevant (siehe Endpunkt hämatologisches Ansprechen). • Das Auftreten von Rezidiven wird in einer potentiell kurativen Therapiesituation bei entsprechend adäquater Definition und Operationalisierung als patientenrelevant

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>eingeschätzt. In der vorliegenden Operationalisierung ist die Patientenrelevanz unklar (siehe Endpunkt rezidivfreies Überleben).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle sind patientenrelevant (siehe Tabelle 5). <p>Im EFS sind somit patientenrelevante und nicht patientenrelevante Endpunkte kombiniert. Studien, die die Validität des EFS für einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt EFS als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die patientenrelevante Komponente wird über das Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Als primärer Endpunkt der Studie ALFA-0701 wird EFS ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Hämatologisches Ansprechen (CR/CRp)
Operationalisierung	<p>Hämatologisches Ansprechen wurde zum Zeitpunkt nach Induktion ermittelt und als Gesamtrate der Patienten mit Remission bestehend aus CR und CRp abgebildet. Eine Remission wurde vom IRC wie folgt in CR und CRp klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen ○ absolute Neutrophilenzahl von $1 \times 10^9/l$ ○ Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ keine Transfusion ○ keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung • CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$) <p>Laut pU war, basierend auf den Angaben im eCRF, eine Bewertung des hämatologischen Ansprechens durch das IRC getrennt nach CR und CRp nicht möglich.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die klinischen Untersuchungen zur Feststellung einer Remission wurden vom Studienpersonal nach jedem Induktionszyklus, vor jedem Konsolidierungszyklus und 1–2 Monate nach hämatologischer Erholung vom letzten Konsolidierungszyklus vorgenommen. Dabei wurden Blutuntersuchungen zu Baseline sowie dreimal pro Woche während Induktion und Konsolidierung durchgeführt.</p> <p>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.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation</p> <p>Die Analyse der hämatologischen Ansprechrate basiert auf dem Datenschnitt vom 01.08.2011 und wurde in der mITT-Population durchgeführt.</p> <p>Begründung Patientenrelevanz durch den pU</p> <p>Der pU bezieht sich in seiner Begründung der Patientenrelevanz auf den kurativen Therapieansatz und argumentiert, dass für eine dauerhafte Krankheitsfreiheit eine CR/CRp Voraussetzung sei. Der pU weist auf die Rolle des CR/CRp als prognostischen Faktor und relevanten Faktor für nachfolgende Therapieentscheidungen hin.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Unklar ist, warum eine getrennte Klassifikation in CR und CRp auf Grundlage der Blut- und Knochenmarkbefunde retrospektiv nicht möglich war.</p> <p>Validität</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein verblindetes IRC und basierte hauptsächlich auf Blut- und Knochenmarkuntersuchungen. Zur Beurteilung, ob eine extramedulläre Manifestationen vorlag, berücksichtigte das IRC allerdings Vermerke der nicht verblindeten Prüfarzte.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Patientenrelevanz</p> <p>Der Endpunkt hämatologisches Ansprechen setzt sich aus CR und CRp zusammen. Er basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik findet gemäß vorliegender Operationalisierung keine Berücksichtigung. Der Endpunkt ist daher nicht per se patientenrelevant. Der Komplettremission wird im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch ein besonderer Stellenwert zugeschrieben, da ein komplettes Ansprechen als Bedingung für eine Konsolidierungstherapie mit potentiell kurativem Ansatz angesehen wird. Jedoch ist das Erreichen einer CR/CRp allein nicht direkt gleichzusetzen mit dem Beginn einer potentiell kurativen Konsolidierungstherapie, die von verschiedenen Faktoren abhängt. Patientenrelevante Effekte (z. B. potentielle Heilung) sind anhand des Erreichens einer CR nicht direkt ableitbar.</p> <p>Darüber hinaus ist der Stellenwert der verbleibenden Thrombozytopenie bei CR zu diskutieren. In der Studie ALFA-0701 wies der Großteil der Patienten, die unter CR klassifiziert wurden, eine CR auf. Jedoch kann der Anteil nicht genau quantifiziert werden. Die Häufigkeit einer CRp bezogen auf alle Patienten mit CR betrug gemäß der Bewertung des Prüfarztes 9,5 % (Interventionsarm: 13,6 % vs. Kontrollarm: 5,0 %). Angaben gemäß Bewertungen des IRC liegen hierfür nicht vor, da laut pU basierend auf den Angaben im eCRF keine Klassifikation getrennt nach CR und CRp durch das IRC möglich war. Hinweise auf eine akzeptable Übereinstimmung in der Bestimmung der CR gibt eine Analyse zur Response-Status-Cross-Validierung: Für > 90% der Patienten, die durch den Prüfarzt mit CR/CRp bewertet wurden, stimmte diese Einschätzung mit der des IRC überein.</p> <p>Laut Protokoll wurde die Konsolidierung verschoben, wenn eine anhaltende Thrombozytopenie bestand. Bei anhaltender moderater Thrombozytopenie wurde die Konsolidierung 2 Wochen später ohne GO durchgeführt, während bei Thromozytenzahlen < 50.000/mm³ die Konsolidierung nicht durchgeführt wurde. In der Interventionsgruppe erhielten 97 von 110 Patienten, die laut Prüfarzt eine CR/CRp aufwiesen, eine Konsolidierungstherapie, während das bei 97 von 100 Kontrollpatienten mit CR/CRp der Fall war.</p> <p>Informationen zur Validität des CR/CRp als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt hämatologisches Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung werden die Ergebnisse zum hämatologischen Ansprechen jedoch ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Rezidivfreies Überleben
Operationalisierung	<p>Rezidivfreies Überleben wurde definiert als Zeitraum ab Remission (CR oder CRp) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv: Einem Rezidiv musste zunächst eine Remission vorausgehen. Die Remission wurde nach Induktion bestimmt. Dabei wurden sowohl eine CR als auch eine CRp als Remission gewertet. Eine Remission wurde vom IRC nach folgenden Kriterien definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ CR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 5 % Blasten im Knochenmark ohne Auerstäbchen ▪ absolute Neutrophilenzahl von $1 \times 10^9/l$ ▪ Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ ▪ keine Transfusion ▪ keine leukämischen Blasten im peripheren Blut und keine extramedulläre Erkrankung, kein molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung ○ CRp: CR mit verbleibender Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < $100 \times 10^9/l$) <p>Das IRC bestimmte, ob und wann ein Rezidiv stattfand. Es wurden das Anfangsdatum und der Typ des Rezidivs oder, falls kein Rezidiv auftrat, das letzte ereignisfreie Datum</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>(d. h. das letzte Datum der Blutbild- oder Knochenmarkbewertung, je nachdem, was später eintrat) dokumentiert. Ein Rezidiv wurde gemäß ELN-Leitlinie wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark oder Vorhandensein von Auerstäbchen • Blasten im Blutbild (nicht auf Knochenmark-Erholung nach Chemotherapie oder G-CSF-Therapie zurückzuführen) • Extramedulläre Erkrankung, molekularer oder zytogenetischer Nachweis der Erkrankung <p>Informationen darüber, welche Kriterien zur Festlegung einer extramedullären Erkrankung angewendet wurden, liegen nicht vor.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Visite • Während Induktions- (ggfs. Salvage-Behandlung) und Konsolidierungsphase: <ul style="list-style-type: none"> ○ körperliche Untersuchung: täglich ○ Blutuntersuchung: dreimal pro Woche ○ Röntgen des Thorax: einmal pro Woche ○ Knochenmarkuntersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 15 nach Behandlungsbeginn ▪ nach hämatologischer Erholung von jedem Induktionszyklus (mindestens 7 Tage nach Ende der G-CSF-Behandlung) oder direkt vor Beginn des ersten Konsolidierungszyklus (Monat 1), oder an Tag 40 bei fehlender hämatologischer Erholung ▪ zu Beginn des zweiten Konsolidierungszyklus (Monat 3) • Follow-Up-Visiten: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Follow-Up-Visite (Monat 6): 1–2 Monate nach hämatologischer Erholung vom letzten Konsolidierungszyklus (körperliche Untersuchung, Blut- und Knochenmarkuntersuchung, Röntgen des Thorax) ○ Patienten mit CR oder CRp wurden nachfolgend alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre, danach alle 6 Monate nachbeobachtet; laut CSR erfolgten Blutuntersuchungen alle 3 Monate bis Monat 18 <p>Gemäß CSR wurden zusätzlich zu den im Protokoll festgeschriebenen Visiten zu weiteren Zeitpunkten Blutuntersuchungen durchgeführt (mittlere Zeit zwischen zwei Blutuntersuchungen im Follow-Up: 35,7 Tage). Ergebnisse von Knochenmarkuntersuchungen wurden, sofern verfügbar, zu Monat 6, 21 und 24 gesammelt. Darüber hinaus wurde angegeben, dass zum Zeitpunkt eines Rezidivs Blut- und Knochenmarkuntersuchungen vorgenommen wurden.</p> <p>Nach dem Transfer der Studiendaten im März 2013 an den pU wurde anhand der im Studienverlauf erhobenen und von den Prüfern bewerteten Daten eine retrospektive Analyse durch das IRC durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle verfügbaren Daten einschließlich der Vermerke der Prüfer bezüglich einer vorliegenden extramedullären Erkrankung und deren molekularer oder zytogenetischer Nachweis.</p> <p>Datenschnitte und Analysepopulation</p> <p>Die Auswertungen im Dossier (Modul 4) basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 30.04.2013 und wurden in der mITT-Population durchgeführt. Ergänzend legte der pU die Analyse des Datenschnitts vom 01.08.2011 vor (Zeitpunkt der primären EFS-Analyse).</p> <p>Begründung der Patientenrelevanz durch den pU</p> <p>Analog zum EFS begründet der pU die Patientenrelevanz des Endpunktes rezidivfreies Überleben mit dem kurativen Therapieansatz in der Studie ALFA-0701 sowie der Bedeutung eines Rezidivs bei Therapieentscheidungen. Er führt aus, dass die Analyse des rezidivfreien Überlebens die Beurteilung des Interventionseffektes auf das krankheitsfreie Überleben ermögliche.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar beschrieben. Unklar bleibt, warum eine getrennte Klassifikation der Patienten in CR und CRp auf Grundlage der Blut- und Knochenmarkbefunde retrospektiv nicht möglich war (siehe hämatologisches Ansprechen). Darüber hinaus ist nicht vollständig nachvollziehbar, zu welchen Zeitpunkten die Follow-Up-Visiten durchgeführt wurden und welche Untersuchungen dabei erfolgten (siehe EFS). In dem Zusammenhang ist nicht ersichtlich, anhand welcher Kriterien ein Rezidiv festgestellt wurde, falls es zwischen zwei definierten Visiten auftrat, an denen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen stattfanden. Zudem wurde nicht beschrieben, wie eine extramedulläre Manifestation festgestellt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass hierfür körperliche Untersuchungen sowie Röntgenuntersuchungen eingesetzt wurden und die Erhebung ggf. durch berichtete Symptome ausgelöst wurde. Der Einsatz anderer Methoden (z. B. CT) wurde im Studienprotokoll bzw. -bericht nicht erwähnt.</p> <p>Validität</p> <p>Rezidivfreies Überleben bezieht sich auf Patienten, die nach Induktion eine CR oder CRp erreicht haben. Als Ereignisse werden Rezidive und Todesfälle berücksichtigt. Die Bewertung von CR, CRp und Rezidiven erfolgte hauptsächlich basierend auf Blut- und Knochenmarkuntersuchungen durch ein verblindetes IRC. Allerdings berücksichtigte das IRC für die Einschätzung einer extramedullären Manifestationen die Vermerke der nicht verblindeten Prüfarzte.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die Bewertung des rezidivfreien Überlebens erfolgte in der Studie ALFA-0701 hauptsächlich anhand von Blut- und Knochenmarkuntersuchung. Es ist nicht ersichtlich, inwiefern die von den Patienten spürbare Symptomatik berücksichtigt wurde. In der Indikation der bisher nicht behandelten AML kann in Abhängigkeit der Operationalisierung und unter Berücksichtigung eines potentiell kurativen Therapieansatzes das Auftreten von Rezidiven patientenrelevant sein. Dabei wird in Leitlinien als potentiell kurativ ein Therapieansatz bestehend aus einer Induktionstherapie mit dem Ziel der CR und einer nachfolgenden Konsolidierungstherapie zur Erhaltung der CR beschrieben [1]. Redizivfreies Überleben bezieht sich in der vorliegenden Studie sowohl auf Patienten, die eine CR als auch auf Patienten, die eine CR mit verbleibender Thrombozytopenie nach Induktion aufwiesen.</p> <p>Es wird als kritisch bewertet, dass die Bestimmung der CR nicht nach Abschluss des potentiell kurativen Therapieansatzes (nach Konsolidierung), sondern bereits nach Induktion erfolgte.</p> <p>Darüber hinaus diskutiert der pU den Stellenwert der verbleibenden Thrombozytopenie nicht. Wie unter dem Endpunkt hämatologisches Ansprechen ausgeführt, wies in der Studie ALFA-0701 der Großteil der Patienten, die unter CR klassifiziert wurden, eine CR auf. Eine genaue Quantifizierung des Anteils ist nicht möglich. Die Bedeutung des Fortbestehens einer Thrombozytopenie kann nicht abschließend beurteilt werden. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass gemäß Protokoll die Konsolidierung zunächst verschoben werden sollte, wenn eine Thrombozytopenie bestand. Bei anhaltender moderater Thrombozytopenie sollte die Konsolidierung ohne GO durchgeführt werden, während bei Thromozytenzahlen $< 50.000/\text{mm}^3$ die Konsolidierung nicht durchgeführt wurde. So haben nicht alle Patienten, die gemäß Prüfarzt eine CR/CRp erzielten (Interventionsgruppe: n=110; Kontrollgruppe: n=100), eine Konsolidierung erhalten. Gemäß CSR-Angaben haben nur jeweils 97 Patienten in jedem Studienarm die Konsolidierung erhalten, d. h. basierend auf der Prüfarztbewertung blieben 12 % im Interventions- und 3 % im Kontrollarm ohne Konsolidierung. In welchem Ausmaß das auch Patienten betrifft, die gemäß IRC als CR/CRp (Interventionsgruppe: n=100; Kontrollgruppe: n=96) bewertet wurden, ist unklar. Im Interventionsarm muss von 3–13 Patienten ohne Konsolidierung ausgegangen werden. Damit wurden in der vorliegenden Auswertung des rezidivfreien Überlebens Patienten ohne potentiell kurative Konsolidierung eingeschlossen, wobei die Anzahl nicht genau quantifizierbar ist. Aufgrund des</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>frühen Zeitpunkts der Remissionsbewertung (in der Regel 2 Wochen nach Induktion) wäre es zudem möglich, dass Rezidive, die vor Konsolidierung auftraten, als Ereignisse in der Analyse des rezidivfreien Überlebens berücksichtigt wurden.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zusammenfassend die Patientenrelevanz des Endpunktes rezidivfreies Überleben in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt, da nicht alle Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, eine potentiell kurative Therapie inklusive einer Induktion und Konsolidierung erhalten haben. Zudem erfolgte die Beurteilung des Ansprechens vor Verabreichung der Konsolidierung, die Teil des potentiell kurativen Therapieansatzes ist. Aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts und aufgrund der unklaren Patientenrelevanz, werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p>UE wurden während der Studie anhand einer durch das CHV im Voraus definierten Checkliste erhoben. Eine offene Abfrage aller während der Behandlungsphase auftretenden UE fand nicht statt, d. h. andere als die definierten UE wurden nicht erfasst.</p> <p>Die Prüfarzte erfassten während jeder Behandlungsphase (Induktion, Konsolidierung, Salvage) alle UE des CTCAE-Grades 3 und 4 (UE des Grades 1 und 2 wurden <u>nicht</u> erhoben) unabhängig vom Behandlungsbezug, die einer der folgenden Kategorien entsprachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Weiterhin sah das Studienprotokoll eine Dokumentation folgender Daten durch die Prüfarzte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologische Toxizität (Anzahl der Tage, Transfusion ja/nein) • Infektionen • Hepatische Toxizität (Laborparameter) • Venookklusive Erkrankung (VOD) <p>Hospitalisierungen wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung dokumentiert.</p> <p>Nach Übernahme der Daten hat der pU eine retrospektive Analyse aller Daten aus den Patientenakten durch einen unverblindeten externen Beauftragten (CHV) veranlasst. Basierend auf der Dokumentation im eCRF wurden retrospektiv folgende UE erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagie jeglichen Grades • VOD / Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) jeglichen Grades • Schwere Infektionen • Jedes weitere UE, das zum Therapieabbruch vor Abschluss der Behandlungsphase führte. <p>Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung wurde jeder vom Prüfarzt verwendete Term mittels MedDRA (Version 3.0) vom pU neu kodiert (Preferred Term und Systemorganklasse). Der Schweregrad der UE, mit Ausnahme der Infektionen, wurde gemäß</p>

Endpunktkategorie Sicherheit

CTCAE des National Cancer Institute klassifiziert. Zur Bewertung der Infektionen wurden spezielle Leitlinien durch den pU und das Studienzentrum CHV entwickelt. Gemäß dieser Leitlinien wurden alle Infektionen, die im eCRF dokumentiert wurden, als schwer eingestuft (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Zuge der retrospektiven Datenerhebung beinhalten alle MedDRA-kodierten UE nur UE von besonderem Interesse, da nur UE, die den prädefinierten Kriterien entsprachen, erfasst und kodiert wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE wurden vom Prüfarzt erhoben. SUE wurden a priori definiert als UE, welche eines der nachfolgenden Bedingungen erfüllten:

- Führt zum Tod,
- war lebensgefährlich,
- machte einen Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängerte einen bestehenden,
- führte zu einer dauerhaften oder entscheidenden Einschränkung bzw. Behinderung,
- verursachte eine kongenitale Anomalie bzw. Geburtsdefekt,
- rief eine sekundäre Neoplasie hervor sowie
- andere wichtige medizinische Ereignisse, falls sie den Patienten gefährdeten oder eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderten, um oben genannte Vorfälle zu verhindern.

Ergebnisdarstellung

Im Dossier (Modul 4) wurden die Gesamtraten an UE, SUE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , und UE, die zum Therapieabbruch führten, zusammen mit Effektschätzer berichtet. Zudem wurden die Ergebnisse zu den UE von besonderem Interesse dargestellt.

UE von besonderem Interesse

Da UE anhand prädefinierter Listen erhoben wurden beziehungsweise nach prädefinierten Kriterien retrospektiv aus den Patientenakten erfasst wurden, entsprachen alle aufgezeichneten UE gleichzeitig einem UE von besonderem Interesse:

- UE der Haut (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE der Mukosa (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schmerzen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE des Gastrointestinaltraktes: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Verstopfung (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Erkrankungen der Lunge (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Herzrhythmusstörungen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- andere kardiale UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE des zentralen Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE des peripheren Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Hämorrhagie jeglichen CTCAE-Grades
- VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades
- Schwere Infektionen

Erhebungszeitpunkte

- Explizite Angaben zu den Erhebungszeitpunkten der UE liegen nicht vor. Laut CSR fanden klinische Untersuchungen der Patienten zu Baseline, während der Induktions- und Konsolidierungsphase (täglich) und in der Follow-up-Phase statt.
- Zeitraum der UE-Erhebung: Der pU gibt an, dass vom Screening bis 28 Tage nach letzter Dosis das Auftreten von UE erhoben wurden; ausgenommen VOD, welche entweder bis zum Tod des Patienten oder dem retrospektiven Datenschnitt berücksichtigt wurden.

Analysen der UE wurden zum Datenschnitt der retrospektiven Datenerhebung (01.11.2013) auf Basis der *As-treated*-Population, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, durchgeführt.

Endpunktkategorie Sicherheit	
Bewertung	<p>Operationalisierung Bezüglich der Operationalisierung ist unklar, welche UE in den UE-Gruppen von besonderem Interesse zusammengefasst wurden. Zudem liegen keine expliziten Angaben vor, zu welchen Erhebungszeitpunkten die UE erfasst wurden. Es wird vermutet, dass zu allen Visiten UE erhoben oder vom Patienten abgefragt wurden.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Erhebung der UE fand ausschließlich auf Basis prädefinierter Kriterien statt und fokussierte auf UE des CTCAE-Grad ≥ 3. Dadurch erfolgte keine vollständige Erfassung der UE nach internationalen Standards guter klinischer Praxis anhand offener Abfragen. Die im CSR deskriptiv dargestellten UE klassifiziert nach MedDRA (Preferred Term und Systemorganklasse) jeglichen Schweregrades werden in der Nutzenbewertung aufgrund dieser Einschränkungen nicht abgebildet, sondern die UE von besonderem Interesse in der Nutzenbewertung dargestellt. Ebenso werden die Gesamtraten an UE jeglichen Schweregrades aufgrund der Einschränkungen in der Erfassung der UE nicht in der Nutzenbewertung abgebildet.</p> <p>Zusätzlich zu den vom pU berichteten Effektschätzern für Hämorrhagie und VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades werden in der Nutzenbewertung relative Risiken für Hämorrhagie und VOD/SOS des CTCAE-Grad ≥ 3 berechnet.</p> <p>Die Limitationen bezüglich der Vollständigkeit sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass ein UE verursacht durch Krankheitsprogression von der vorliegenden Operationalisierung ebenfalls eingeschlossen wird.</p>

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie ALFA-0701

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ALFA-0701	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Nein ³⁾	Nein ³⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch

¹⁾ Die Randomisierungsliste stratifiziert nach Behandlungszentrum basiert auf einer computergenerierten Sequenz. Das genaue Verfahren wurde nicht benannt.

²⁾ Die Randomisierung wurde zentral von der Abteilung für Biostatistik und Informationstechnologie des Krankenhauses Hôpital Saint Louis in Paris durchgeführt. Die Zuteilung basierend auf der Randomisierungsliste erfolgte per Fax.

³⁾ Offenes Studiendesign.

⁴⁾ Retrospektive Datenerhebung nach Übernahme der Studienrechte durch den pU (siehe Verzerrungspotential auf Endpunktebene).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der Endpunkte wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ALFA-0701

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtüberleben (OS)	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Ereignisfreies Überleben (EFS)	Nein ⁴⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ⁵⁾	Hoch
Hämatologische Ansprechen	Nein ⁶⁾	Ja ^{2,7)}	Nein	Nein	Hoch
Rezidivfreies Überleben	Nein ⁴⁾	Nein ⁸⁾	Nein	Ja ⁹⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁰⁾	Ja	Nein	Ja ^{11,12)}	Hoch

¹⁾ Das Gesamtüberleben ist ein objektiv erhobener Endpunkt. Allerdings waren Patienten und Behandler unverblindet.

²⁾ Die mITT-Population bestand aus 271 der ursprünglich 280 randomisierten Patienten. Neun Patienten wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung aufgrund fehlender Einverständniserklärungen von der Studie ausgeschlossen (Interventionsarm: n=5; Kontrollarm: n=4). Aufgrund der geringen Anzahl und der Gleichverteilung der ausgeschlossenen Patienten zwischen den Gruppen sowie der Annahme des zufälligen Fehlens der Einverständniserklärung, wird in der Abweichung von der ITT kein Risiko für Verzerrung gesehen.

³⁾ Aufgrund von Folgetherapien kann der Interventionseffekt auf das Gesamtüberleben nicht zuverlässig geschätzt werden. Bei 22 % der Kontrollpatienten wurde GO als Folgetherapie eingesetzt (Tabelle 16). Darüber hinaus wurden SZT während der Studie als Teil der Konsolidierung oder als nachfolgende Therapie bei Auftreten eines Rezidivs oder Versagens der Induktion bei 24 % der GO-Patienten und 39 % der Kontrollpatienten (Tabelle 15) durchgeführt. Eine SZT-Behandlung beeinflusst das Auftreten von Todesfällen und ist selbst abhängig von verschiedenen Faktoren (z. B. Ansprechen auf die Induktionstherapie, Gesundheitszustand, Vorhandensein eines Spenders). Das Ausmaß der Verzerrung durch SZT und den diesbezüglichen Imbalancen zwischen den Gruppen ist unklar. Es ist zu beachten, dass der Einsatz bzw. die Wahl von Folgetherapien durch die Kenntnis der Studienmedikation (unverblindeter Patient und Behandler) beeinflusst sein kann. Insgesamt muss von einer Verzerrung durch die Folgetherapien auf den Endpunkt Gesamtüberleben ausgegangen werden.

⁴⁾ Patienten und Behandler waren unverblindet. Die primäre Erhebung der Ereignisse Induktionsversagen, CR/CRp und Rezidiv erfolgte zunächst unverblindet durch die Prüfarzte. Mit der retrospektiven Bewertung durch ein IRC wurde eine verblindete Bewertung der Blut- und Knochenmarkbefunde sowie der Vermerke des behandelnden Prüfarztes zu extramedullären Erkrankungen und deren molekularen oder zytogenetischen Nachweis durchgeführt. Die Vermerke des Prüfarztes zur Beurteilung des Rezidivs beinhalten jedoch eine unverblindete Komponente.

⁵⁾ SZT wurden bei einem Teil der Patienten während der Studie als Teil der Konsolidierung oder als Folgetherapie durchgeführt. Vor Auftreten eines Rezidivs erhielten 12,6 % der Patienten im Interventionsarm und 16,2 % der Patienten im Kontrollarm eine SZT (Tabelle 15). Eine SZT beeinflusst das Auftreten von Rezidiven und Tod. Für EFS führte der pU Sensitivitätsanalysen zum Datenschnitt vom 01.08.2011 durch, bei denen für SZT zensiert wurde. Im Ergebnis fiel der Interventionseffekt geringer aus, war aber weiterhin statistisch signifikant. (Zum aktuellen Datenschnitt zum 30.04.2013 liegen keine diesbezüglichen Sensitivitätsanalysen für EFS vor.)

⁶⁾ Patienten und Behandler waren unverblindet. Die retrospektive Bewertung der Laborparameter zur Einschätzung des Ansprechens erfolgte verblindet durch das IRC. Zur Beurteilung, ob eine extramedulläre Manifestation vorlag, berücksichtigte das IRC allerdings die Vermerke der nicht verblindeten Prüfarzte.

⁷⁾ Fehlende Werte wurden gemäß SAP als Nonresponse bewertet. Angaben zum Anteil fehlender Werte liegen nicht vor.

⁸⁾ Aufbruch der randomisierten Gruppen durch Betrachtung der Patienten, die ein CR/CRp nach der Induktionstherapie erreichten. Bei dem Vergleich der untersuchten Baseline-Charakteristika der Patienten mit Remission zwischen den Gruppen wurden keine wesentlichen Unterschiede identifiziert. Das Risiko für Imbalancen unbekannter Confounder jedoch besteht.

⁹⁾ SZT wurden bei einem Teil der Patienten während der Studie als Teil der Konsolidierung oder als Folgetherapie durchgeführt. Vor Auftreten eines Rezidivs erhielten 12,6 % der Patienten im Interventionsarm und 16,2 % der Patienten im Kontrollarm eine SZT (Tabelle 15). Das Ausmaß der Verzerrung auf diesen Endpunkt durch SZT ist unklar.

¹⁰⁾ Patienten und Behandler waren unverblindet. Ebenso erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet.

¹¹⁾ Die Erfassung der UE erfolgte nicht gemäß internationalen Standards guter klinischer Praxis anhand offener Abfragen, sondern basierend auf prädefinierten UE-Listen und Fragen. Daher wurde retrospektiv eine Analyse der UE anhand der Patientenakten durch einen externen Beauftragten des Studienzentrums CHV durchgeführt (siehe Tabelle 7). Dennoch besteht ein Risiko einer unvollständigen Erhebung der UE.

¹²⁾ Mediane Behandlungsdauer: 12,1 Wochen in der Interventionsgruppe und 11,7 Wochen in der Kontrollgruppe. Laut Studienunterlagen bezieht sich die angegebene Behandlungsdauer auf die Behandlung mit jeglicher Studienmedikation, das bedeutet für die Interventionsgruppe die Dauer bezogen auf die Behandlung mit GO und/oder DNR plus AraC. In der Interventionsgruppe haben einige Patienten während der Konsolidierungsperiode kein GO erhalten, sondern nur die Chemotherapie

(Tabelle 11). Aufgrund der Durchführung von Konsolidierungen bei einem Teil der Patienten ohne GO wird die mediane Dauer der Exposition mit GO im GO-Arm geringer als 12,1 Wochen geschätzt (Angaben hierfür liegen nicht vor). Es besteht das Risiko einer Unterschätzung des Effektes von GO + DNR + AraC vs. DNR + AraC.

2.5.4 Statistische Methoden

In der Studie ALFA-0701 wurde die Überlegenheit von GO kombiniert mit DNR plus AraC (GO + DNR + AraC) gegenüber DNR plus AraC (DNR + AraC) getestet.

Analysepopulationen der Studie ALFA-0701

Tabelle 10: Definierte Analysepopulationen der Studie ALFA-0701

Population	Definition	Verwendung
mITT-Population	Alle randomisierten Patienten mit unterschriebener Einverständniserklärung <ul style="list-style-type: none"> Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation Patienten, die eine SZT erhalten haben, sind in der mITT eingeschlossen 	Wirksamkeitsanalysen
As-treated-Population	Alle Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> Analyse entsprechend erhaltener Behandlung (GO-Behandlung ja oder nein) 	Sicherheitsanalysen

Abkürzungen: GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SZT: Stammzelltransplantation.

Fallzahlplanung und Festlegung der finalen Datenschnitte

Die Fallzahlplanung der Studie ALFA-0701 beruht auf dem primären Endpunkt EFS (Ereignisfreies Überleben). Es wurde ein EFS nach 3 Jahren von 25 % für Patienten in der Kontrollgruppe angenommen. Unter GO wurde ein EFS von 40 % nach 3 Jahren erwartet (Hazard Ratio [HR] = 0,66 basierend auf einer zugrundeliegenden exponentiellen Verteilung). Bei einem Alpha-Fehler von 5 % (zweiseitig) und einem Beta-Fehler von 20 % war eine Stichprobengröße von 140 Patienten je Studienarm erforderlich (entspricht 184 Ereignissen bei der EFS-Analyse).

Der 01.08.2011 wurde von ALFA als Datenschnitt für die primäre Analyse gewählt, als die Studie kurz vor dem Erreichen der angestrebten Ereignisanzahl war. Der pU behielt diesen Datenschnitt nach Übernahme der Studienrechte für die primäre Analyse bei.

Die Studie wurde initial nicht für OS gepowert. Es wurde nach Übernahme der Studienrechte kalkuliert, dass für das Gesamtüberleben 187 Ereignisse notwendig waren, um eine ausreichende Power bei einem Alpha-Niveau von 0,05 (zweiseitig) im Log-Rank-Test zu erreichen, wenn für OS das gleiche HR wie für EFS (= 0,66) angenommen wird. Unter der Annahme des medianen Überlebens in der Kontrollgruppe von 19 Monaten, wurde geschätzt, dass im April 2013 die Anzahl an OS-Ereignissen erreicht ist. Der 30.04.2013 wurde daher als Zeitpunkt der OS-Analyse festgelegt.

Interimsanalysen

Zwei ungeplante EFS-Interimsanalysen wurden vom CHV durchgeführt. Die erste Zwischenanalyse wurde von der französischen Regulierungsbehörde gefordert und fand im Juli 2010 statt, die zweite Zwischenanalyse wurde im Juli 2011 für die Abstract-Einreichung zum Jahreskongress der American Society of Hematology durchgeführt.

Vier ungeplante OS-Interimsanalysen wurden vom CHV durchgeführt:

- Die französische Regulierungsbehörde forderte im Dezember 2009 eine ungeplante Interimsanalyse zu OS anhand von Sicherheitsdaten (toxische Todesfälle). Diese Analyse wurde im Januar 2010 durchgeführt und berücksichtigte die bis dahin eingeschlossenen Patienten (N=194; n=99 im Kontrollarm, n=95 im Interventionsarm). Es gab keine Belege für einen Anstieg von Todesfällen während der Induktionsphase, daher wurde die Studie fortgesetzt.
- Zwei ungeplante OS-Interimsanalysen wurden im Juli 2010 und im Juli 2011 zum Zeitpunkt der beiden ungeplanten EFS-Interimsanalysen durchgeführt.
- Die vierte ungeplante OS-Interimsanalyse fand zum Zeitpunkt der finalen EFS-Analyse (01.08.2011) für eine Publikation statt (Castaigne et al., 2012).

Für die Studie gab es zunächst keine prädefinierten Alpha-Fehlerkontrollregeln, um für die Multiplizität zu kontrollieren, die aus den Zwischenanalysen und mehreren Endpunkten resultieren.

Um diesen ungeplanten Zwischenanalysen Rechnung zu tragen, wurde vom pU retrospektiv die Alpha-Gesamtfehlerrate korrigiert. Darüber hinaus wurde ein hierarchisches Testen festgelegt (siehe unten).

Statistische Hypothesen und Teststrategie

Der primäre Endpunkt EFS und der Haupt-Sekundär-Endpunkt OS wurden wie folgt getestet:

- H_0 : Hazard Ratio (Intervention/Kontrolle) ≥ 1
- H_A : Hazard Ratio (Intervention/Kontrolle) < 1

Es wurde hierarchisch getestet: OS wurde nur getestet, wenn EFS statistisch signifikant war.

Die Hypothesen für EFS und OS wurden mit zweiseitigen 0,05-Level-Log-Rank-Tests geprüft. Zur Testung der EFS- und OS-Endpunkte wurde die Lan-DeMets-Alpha-Spending-Methode mit einer Gesamt-Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 0,05 und einer O'Brien-Fleming-Wirksamkeitsgrenze eingesetzt, um die zwei (EFS) bzw. vier (OS) ungeplanten Interimsanalysen zu berücksichtigen. Weitere Adjustierungen zur Berücksichtigung der Multiplizität wurden nicht vorgenommen.

Analysenmethoden

Die Endpunkte EFS, OS und rezidivfreies Überleben wurden mittels Time-to-Event-Analysen ausgewertet. Der primäre Vergleich zwischen Behandlungsarmen basierte dabei auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test und einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Das zweiseitige Konfidenzintervall (KI) für die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde mit der Brookmeyer-Crowley-Methode mit Log-Log-Transformation geschätzt. EFS und OS wurden zum Zeitpunkt der SZT in der Primäranalyse nicht zensiert.

Zur Analyse des kategoriellen Endpunktes hämatologisches Ansprechen wurde der Fisher's-Exact-Test verwendet.

Umgang mit fehlenden Werten

Bei allen Analysen wurden nur partiell fehlende Werte imputiert.

Ereigniszeitanalysen:

- Wenn der Tag des Monats eines Datums fehlt, wurde der erste Tag des Monats verwendet, es sei denn, die Berechnung führt zu einer negativen Zeitdauer.
- Wenn sowohl Monat als auch Tag fehlen, wurde das Datum auf den 1. Januar gesetzt, es sei denn, es führt zu einer negativen Zeitdauer.
- Wenn bei OS, EFS und rezidivfreies Überleben diese Imputation zu einer negativen Zeitdauer führte, wurde die Zeitdauer auf 1 Tag gesetzt.

Bei Responder-Analysen wurden Patienten mit fehlenden Daten als Non-Responder in den Analysen berücksichtigt.

Für die Analyse von Sicherheitsdaten wurden keine behandelten Patienten von den UE-Tabellen ausgeschlossen. Patienten, die keine studienbegleitenden Bewertungen eines bestimmten Labortests haben, wurden nicht in die Analyse dieses Tests einbezogen.

Sensitivitätsanalysen

Im CSR sind verschiedene Sensitivitätsanalysen für EFS und rezidivfreies Überleben unter Berücksichtigung folgender Kriterien dargestellt:

- Ereignisdefinition:
 - primären Analyse: Bewertung der Ereignisse durch Prüfarzt; Zeitpunkt des Induktionsversagen = Tag der Knochenmarkuntersuchung nach dem letzten Induktionszyklus
 - Sensitivitätsanalyse: Bewertung der Ereignisse durch IRC (Unabhängiges Review-Komitee); Zeitpunkt des Induktionsversagen = Tag der Randomisierung (= berücksichtigte Analyse in der Nutzenbewertung)
- Datenschnitte:
 - Primäre Analyse: 01.08.2011
 - Sensitivitätsanalyse: 30.04.2013 (berücksichtigter Datenschnitt in der Nutzenbewertung)
- Zensierungen:
 - Primäre Analyse: Zensierung zum Datenschnitt (wenn Informationen vorliegen, die darauf hindeuten, dass ein Patient bis nach dem Datenschnitt verfolgt wurde) oder zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor dem Datenschnitt
 - Sensitivitätsanalyse: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor SZT bei Patienten, die eine SZT vor dem 1. August 2011 erhalten haben

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden Sensitivitätsanalysen stratifiziert nach Risikoklassen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und separat nach ELN-Risikoklasse durchgeführt. Für die unstratifizierten und stratifizierten Analysen wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalysen HR zusätzlich für weitere Baseline-Charakteristika der Patienten (Alter, Anzahl weiße Blutkörperchen, ECOG-PS, CD33-Expression) adjustiert.

Subgruppenanalysen

Für die im Dossier untersuchten Subgruppenmerkmale (Geschlecht, Alter, ECOG-PS, ELN-Risikoklasse) wurden Interaktionstests durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation vorliegen.

Für die weiteren im SAP festgelegten Subgruppenanalysen liegen keine Interaktionstests vor (betreffende Endpunkte: OS, EFS, rezidivfreies Überleben). Darüber hinaus wurden die im SAP definierten Subgruppen für den Endpunkt EFS im CSR nur für die primäre Analyse (basierend auf Prüfarztbewertung; Datenschnitt: 01.08.2011) untersucht; gleiches gilt für rezidivfreies Überleben.

Änderungen des SAP

Der SAP wurde von pU erstellt und der U.S. Food and Drug Administration (FDA) am 30. Januar 2013 vorgelegt. Die SAP-Erstellung in der Version 1.1. vom 22. März 2013 erfolgte, bevor die Patienten-daten an den pU übertragen und Analysen vom pU durchgeführt wurden.

Die Analysen im aktuellen CSR basieren auf der SAP-Version 3 vom 26. Mai 2016. Die SAP-Version 2 wurde am 01. Dezember 2014 erstellt, um Analysen weiterer Daten zu definieren, die zuvor nicht beschrieben wurden (u. a. Ergänzung von Daten zu Begleitmedikation, Folgetherapien, SZT (Datenvervollständigung), Infektionen und weitere UE, Daten zum Therapieabbruch; Klarstellung zur Klassifikation der Laborparameter nach CTACE-Version 4.03, Änderung der Dauer der schweren/lebensbedrohlichen Thrombozytopenie und Neutropenie in Zeit bis zur Wiederherstellung auf bestimmte Werte, Aktualisierung der Subgruppenanalysen und Patientencharakteristika). In der SAP-Version 3 wurden u. a. MRD-Analysen, Subgruppenanalysen für die GO-Exposition, weitere Analysen zu UE und Ergänzungen zu Imputationen fehlender Anfangsdaten der weiterführenden Therapien aufgenommen.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studie ALFA-0701

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC n (%)	DNR + AraC n (%)
Randomisierte Patienten	140	140
Randomisierte Patienten mit Einverständniserklärung (mITT)	135 (100)	136 (100)
Behandelte Patienten der mITT-Population	134 (99,3)	134 (98,5)
Ersten Induktionszyklus erhalten	134 (99,3)	134 (98,5)
mit GO	131 (97,0)	n. z.
ohne GO	3 (2,2)	n. z.
Zweiten Induktionszyklus erhalten	19 (14,1)	34 (25,0)
Patienten der <i>As-treated</i> -Population	131 (97,0)	137 (100,7)
Salvage-Therapie erhalten	5 (3,7)	5 (3,7)
Ersten Konsolidierungszyklus erhalten	97 (71,9)	97 (71,3)
mit GO	91 (67,4)	n. z.
ohne GO	6 (4,4)	n. z.
Zweiten Konsolidierungszyklus erhalten	82 (60,7)	89 (65,4)
mit GO	64 (47,4)	n. z.
ohne GO	18 (13,3)	n. z.
Randomisierte Behandlung abgeschlossen	64 (48,9) ¹⁾	89 (65,0) ¹⁾
GO-Behandlung abgeschlossen	64 (48,9) ¹⁾	n. z.
Chemotherapie abgeschlossen	82 (62,6) ¹⁾	89 (65,0) ¹⁾

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC n (%)	DNR + AraC n (%)
Frühzeitiger Abbruch der GO-Therapie	67 (51,11) ¹⁾	
Gründe		n. z.
UE	35 (26,7) ¹⁾	
Resistente Krankheit, Rezidiv oder Symptomverschlechterung	18 (13,7) ¹⁾	
Tod	6 (4,6) ¹⁾	
Beginn einer neuen Therapie in einer Studie	3 (2,3) ¹⁾	
Andere	5 (3,8) ¹⁾	
Frühzeitiger Abbruch der Chemotherapie	49 (37,4) ¹⁾	48 (35,0) ¹⁾
Gründe		
UE	19 (14,5) ¹⁾	5 (3,6) ¹⁾
Resistente Krankheit, Rezidiv oder Symptomverschlechterung	19 (14,5) ¹⁾	30 (21,9) ¹⁾
Tod	6 (4,6) ¹⁾	5 (3,6) ¹⁾
Beginn einer neuen Therapie in einer Studie	3 (2,3) ¹⁾	3 (2,3) ¹⁾
Protokollabweichung	0	1 (0,7) ¹⁾
Andere	2 (1,5) ¹⁾	4 (2,9) ¹⁾
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ Bezogen auf As-treated-Population (Patienten mit ≥ 1 Dosis: Interventionsgruppe N=131; Kontrollgruppe N=137)

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; CR: Komplettremission; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; k. A.: keine Angabe; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; n. z.: nicht zutreffend; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Angaben zur Charakterisierung sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)¹⁾	DNR + AraC (N=136)¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	62,1 (5,0)	60,8 (5,4)
Median (min; max)	62,0 (50; 70)	61,0 (50; 70)
<i>Altersklasse, n (%)</i>		
≥ 50 bis < 60 Jahre	38 (28,1)	52 (38,2)
≥ 60 bis < 65 Jahre	47 (34,8)	44 (32,4)
≥ 65 Jahre	50 (37,0)	40 (29,4)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	74 (54,8)	60 (44,1)
weiblich	61 (45,2)	76 (55,9)
<i>BMI (kg/m²)</i>		N=135
MW (SD)	26,2 (4,4)	26,8 (5,9)
Median (min; max)	25,4 (17,3; 46,7)	25,4 (16,7; 47,3)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
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)
fehlend	0	1 (0,7)
<i>Risikoklasse nach ELN-Leitlinie (2010), n (%)</i>		
günstig	27 (20,0)	26 (19,1)
intermediär	59 (43,7)	65 (47,8)
ungünstig	37 (27,4)	36 (26,5)
unbekannt	12 (8,9)	9 (6,6)

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)¹⁾	DNR + AraC (N=136)¹⁾
<i>Risikoklasse nach NCCN-Leitlinie (Version 2.2013), n (%)</i>		
günstig	27 (20,0)	24 (17,6)
intermediär	53 (39,3)	56 (41,2)
ungünstig	43 (31,9)	46 (33,8)
unbekannt	12 (8,9)	10 (7,4)
<i>NPM1-Mutationsstatus, n (%)</i>		
positiv	35 (25,9)	33 (24,3)
negativ	37 (27,4)	33 (24,3)
unbekannt	1 (0,7)	9 (6,6)
fehlend/anormaler Karyotyp	62 (45,9)	61 (44,9)
<i>FLT3-ITD-Mutationsstatus, n (%)</i>		
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)
<i>CEBPA-Mutationsstatus, n (%)</i>		
positiv	5 (3,7)	6 (4,4)
negativ	65 (48,1)	55 (40,4)
unbekannt	3 (2,2)	14 (10,3)
fehlend/anormaler Karyotyp	62 (45,9)	61 (44,9)
<i>MLL-Mutationsstatus, n (%)</i>		
positiv	5 (3,7)	7 (5,1)
negativ	86 (63,7)	98 (72,1)
unbekannt	44 (32,6)	31 (22,8)
<i>WT1-Überexpressionsstatus, n (%)</i>		
positiv	88 (65,2)	90 (66,2)
negativ	24 (17,8)	25 (18,4)
unbekannt	23 (17,0)	21 (15,4)
<i>CD33-Expression (Anteil an Blasten), n (%)</i>		
< 30 %	17 (12,6)	20 (14,7)
≥ 30 %	83 (61,5)	74 (54,4)
< 70 %	37 (27,4)	31 (22,8)
≥ 70 %	63 (46,7)	63 (46,3)
fehlend	35 (25,9)	42 (30,9)
<i>Blasten im peripheren Blut, (%)</i>	N=133	N=134
MW (SD)	20,1 (31,7)	21,3 (30,8)
Median (min; max)	0,1 (0,0; 100,0)	4,0 (0,0; 98,0)
<i>Blasten im Knochenmark, (%)</i>	N=127	N=126
MW (SD)	54,8 (25,2)	55,9 (25,0)
Median (min; max)	55,0 (10,5; 97,0)	57,5 (0,0; 97,0)

¹⁾ mITT-Population: randomisierte Patienten mit Einverständniserklärung.

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; BMI: Body-Mass-Index; CEBPA: CCAAT/Enhancer-binding Protein Alpha-Gen; 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 Tandemduplikation; mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; MLL: Myeloid/Lymphoid Leukemia (Gen); MW: Mittelwert; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NPM1: Nucleophosmin-1-Gen; SD: Standard-abweichung; WT1: Wilms' Tumor Suppressor (Gen).

Die Dauer der Studienbehandlung ist in Tabelle 13 zusammengefasst. Zu beachten ist, dass sich die Angaben laut Studienunterlagen auf jegliche Studienmedikation beziehen (d. h. für die Interventionsgruppe die Dauer der Behandlung mit GO und oder Chemotherapie). Angaben zur Dauer der GO-Exposition (in Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie) liegen nicht vor.

Tabelle 13: Exposition mit der Studienmedikation, As-treated-Population

Dauer der Studienbehandlung in Wochen	GO + DNR + AraC (N=131)	DNR + AraC (N=137)
<i>Alle Patienten</i>		
Gesamt ¹⁾	N=131	N=137
MW (SD)	10,3 (5,8)	9,7 (5,5)
Median (min; max)	12,1 (0,6; 22,1)	11,7 (0,3; 19,0)
Induktionsphase ²⁾	N=131	N=137
MW (SD)	5,7 (2,9)	5,4 (2,8)
Median (min; max)	6,0 (0,6; 13,9)	5,9 (0,3; 15,1)
Konsolidierungsphase ³⁾	N=97	N=97
MW (SD)	6,2 (2,7)	6,0 (1,9)
Median (min; max)	6,6 (0,6; 13,6)	6,4 (0,6; 10,1)
<i>Patienten mit CR/CRp gemäß IRC</i>		
Gesamt ¹⁾	N=99	N=97
MW (SD)	11,9 (4,6)	11,8 (4,0)
Median (min; max)	12,7 (1,0; 21,7)	12,4 (0,7; 19,0)
Induktionsphase ²⁾	N=99	N=97
MW (SD)	6,4 (2,4)	6,2 (2,1)
Median (min; max)	6,1 (1,0; 13,9)	6,0 (0,7; 12,3)
Konsolidierungsphase ³⁾	N=89	N=89
MW (SD)	6,2 (2,6)	6,1 (1,7)
Median (min; max)	6,6 (0,6; 13,6)	6,6 (0,7; 10,1)
<i>Patienten ohne CR/CRp gemäß IRC</i>		
Induktionsphase ¹⁾	N=32	N=40
MW (SD)	3,8 (3,6)	3,4 (3,2)
Median (min; max)	2,6 (0,6; 13,7)	2,7 (0,3; 15,1)

¹⁾ Behandlungsdauer gesamt = Zeitpunkt von der ersten Dosis bis zur letzten Dosis jeder Studienmedikation (ohne SZT).

²⁾ Behandlungsdauer der Induktion = Zeitpunkt von der ersten Dosis der Induktion bis zum Zeitpunkt des Beginns der Konsolidierung oder der letzten Dosis der Induktion + 1 (falls keine Konsolidierung erfolgte), einschließlich erneuter Induktion oder Salvage-Behandlung.

³⁾ Behandlungsdauer der Konsolidierung = Zeitpunkt von der ersten Dosis der Konsolidierung 1 bis zum Zeitpunkt der letzten Dosis der Konsolidierung 2.

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; CR: Komplettremission; CRp: Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

Begleitmedikation während der Behandlungsphasen

Begleitmedikationen wurden nicht studienbegleitend durch die Prüfarzte erfasst. Über die retrospektive Datenerhebung wurden aus den Patientenakten ausgewählte Medikationen erhoben: Antibiotika zur Behandlung schwerer Infektionen, jegliche neue Therapien zur Behandlung von Herz- oder Lebererkrankungen sowie G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) zur hämatologischen Erholung und Kortikosteriode, die als Prämedikation vor der GO-Infusion verabreicht wurden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Begleitmedikationen bei $\geq 10\%$ in einem Studienarm

WHO-Arzneimittelklassen Medikamente ¹⁾	GO + DNR + AraC (N=131) ²⁾ n (%)	DNR + AraC (N=137) ²⁾ n (%)
Patienten mit mindestens einer Begleitmedikation	127 (96,9)	127 (92,7)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	99 (75,6)	96 (70,1)
Amikacin	42 (32,1)	43 (31,4)
Ceftazidim	20 (15,3)	19 (13,9)
Ciprofloxacin	10 (7,6)	17 (12,4)
Gentamicin	21 (16,0)	9 (6,6)
Piperacillin/Tazobactam	55 (42,0)	49 (35,8)
Primaxin	39 (29,8)	42 (30,7)
Teicoplanin	9 (6,9)	19 (13,9)
Vancomycin	61 (46,6)	63 (46,0)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	34 (26,0)	22 (16,1)
Amphotericin B	14 (10,7)	7 (5,1)
Caspofungin	14 (10,7)	12 (8,8)
Kalziumkanalblocker	37 (28,2)	30 (21,9)
Nicardipin	31 (23,7)	24 (17,5)
Systemische Kortikosteroide	111 (84,7)	0
Methylprednisolon	95 (72,5)	0
Diuretika	20 (15,3)	19 (13,9)
Furosemid	19 (14,5)	18 (13,1)
Immunstimulantien (G-CSF)	93 (71,0)	79 (57,7)
Filgrastim	44 (33,6)	44 (32,1)
Lenograstim	48 (36,6)	40 (29,2)

¹⁾ Über die retrospektive Datenerhebung wurden nur G-CSF, Kortikosteroide, Antibiotika i. v. und jegliche neue Behandlung für kardiale und hepatische Erkrankungen erhoben.

²⁾ As-treated-Population.

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; WHO: World Health Organization.

Stammzelltransplantationen

Informationen zu SZT, die während der Studie als Teil der Konsolidierung oder als nachfolgende Therapie bei Auftreten eines Rezidivs oder Versagens der Induktion eingesetzt wurden, sind in Tabelle 15 abgebildet.

Tabelle 15: Stammzelltransplantationen, mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135) n (%)	DNR + AraC (N=136) n (%)
Patienten, die eine SZT erhielten	32 (23,7)	53 (39,0)
SZT erhalten, aber keine GO-Infusion	1 (0,7)	42 (30,9)
SZT und GO-Infusion erhalten	31 (23,0)	8 ¹⁾ (5,9)
Zeit zwischen SZT und letzter GO-Dosis		
< 2 Monate	0	1 (0,7)
≥ 2 Monate	31 (23,0)	7 (5,1)
Zeit zw. SZT und letzter Studienmedikation		
< 2 Monate	1 (0,7)	2 (1,5)
≥ 2 Monate	30 (22,2)	51 (37,5)

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135) n (%)	DNR + AraC (N=136) n (%)
Status zum Zeitpunkt der SZT bezogen auf EFS ²⁾		
vor Rezidiv	17 (12,6)	22 (16,2)
nach Rezidiv	13 (9,6)	22 (16,2)
nach Induktionsversagen	2 (1,5)	9 (6,6)
Art der SZT		
allogen	32 (23,7)	52 (38,2)
autolog	0	1 (0,7)

¹⁾ Drei Patienten im Kontrollarm erhielten ihre erste GO-Dosis als Folgetherapie nach SZT und sind in der Zahl nicht enthalten.

²⁾ Gemäß Bewertung durch den Prüfarzt.

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; EFS: ereignisfreies Überleben; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SZT: Stammzelltransplantation.

Folgetherapien für AML

Informationen zu Folgetherapien, die nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzt wurden, sind in Tabelle 16 zusammengefasst. In der Kontrollgruppe erhielten 22 % der Patienten GO als Folgetherapie, in der Interventionsgruppe wurde bei 2 % der Patienten GO nochmals eingesetzt.

Tabelle 16: Eingesetzte Folgetherapien für AML, mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135) n (%)	DNR + AraC (N=136) n (%)
Patienten mit ≥ 1 AML-Folgetherapie ¹⁾	96 (71,1)	109 (80,1)
Anzahl an Folgetherapien ²⁾		
1	38 (28,1)	35 (25,7)
2	26 (19,3)	35 (25,7)
3	21 (15,6)	19 (14,0)
> 3	11 (8,1)	20 (14,7)
Anzahl an Folge-Induktionstherapien ³⁾		
1	56 (41,5)	61 (44,9)
2	13 (9,6)	17 (12,5)
3	5 (3,7)	9 (6,6)
> 3	3 (2,2)	3 (2,2)
Anzahl an Folge-Konsolidierungstherapien ⁴⁾		
1	42 (31,1)	35 (25,7)
2	20 (14,8)	24 (17,6)
3	2 (1,5)	7 (5,1)
> 3	1 (0,7)	4 (2,9)
Häufigste Folgetherapien (< 10 %)		
Cytarabine	65 (48,1)	77 (56,6)
Fludarabine	33 (24,4)	47 (34,6)
Azacitidine	25 (18,5)	36 (26,5)
Idarubicin	24 (17,8)	31 (22,8)
Busulfan	16 (11,9)	36 (26,5)
Amsacrine	18 (13,3)	22 (16,2)
Gemtuzumab Ozogamicin	2 (1,5)	30 (22,1)
Etoposide	13 (9,6)	15 (11,0)

¹⁾ Basierend auf retrospektiver Datensammlung.

²⁾ Einschließlich SZT-conditioning-Regimen.

³⁾ = Folgetherapien vor einer Komplettremission.

⁴⁾ = Folgetherapien, die der Patient während der Komplettremission erhalten hat.

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SZT: Stammzelltransplantation

2.6.2 Mortalität

In der Studie ALFA-0701 zeigte sich zum finalen Datenschnitt (30.04.2013) bei einem medianen Überleben von 27,5 Monaten unter GO plus Chemotherapie und 21,8 Monaten unter Chemotherapie ohne GO kein statistisch signifikanter Effekt im Gesamtüberleben (Tabelle 17).

Tabelle 17: Gesamtüberleben, mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)	DNR + AraC (N=136)
Todesfälle, n (%)	80 (59,3)	88 (64,7)
Medianes Überleben ¹⁾ , Monate [95%-KI]	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]
HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾	0,81 [0,60; 1,09] 0,1646	

Datenschnitt: 30.04.2013.

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

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

³⁾ Log-Rank-Test (zweiseitig).

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Die Sensitivitätsanalysen stratifiziert nach ELN- oder NCCN-Risikoklasse (mit oder ohne Adjustierung für weitere Baseline-Charakteristika) ergaben keine von der OS-Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Belege für eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter (< 60 vs. ≥ 60 Jahre), Geschlecht (weiblich vs. männlich), ECOG-PS (0 und 1 vs. ≥ 2) und ELN-Risikoklassifizierung (günstig vs. intermediär vs. schlecht/ungünstig).

Für die weiteren im SAP geplanten Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (siehe Tabelle 1; z. B. CD33-Expression) liegen keine Interaktionstests zur Untersuchung einer Effektmodifikation vor. Als deskriptive Information aus dem CSR ist zu ergänzen, dass die im SAP geplanten Subgruppenanalysen keinen statistisch signifikanten Effekt für eine der betrachteten Subgruppen zeigten.

2.6.3 Morbidität

Ereignisfreies Überleben

Der primäre Endpunkt EFS zeigte zum Datenschnitt vom 30. April 2013 einen statistisch signifikanten Vorteil von GO plus Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein (Tabelle 18).

Tabelle 18: Ereignisfreies Überleben, mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)	DNR + AraC (N=136)
Anzahl an Ereignissen ¹⁾ , n (%)	97 (71,9)	111 (81,6)
Induktionsversagen	25 (18,5)	34 (25,0)
Rezidiv	58 (43,0)	60 (44,1)
Tod	14 (10,4)	17 (12,5)

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)	DNR + AraC (N=136)
Medianes ereignisfreies Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	14,2 [9,1; 18,5]	8,5 [7,5; 12,2]
HR [95%-KI] ³⁾ p-Wert ⁴⁾	0,71 [0,54; 0,93] 0,0121	

¹⁾ Basierend auf Bewertung des IRC zum Datenschnitt vom 30.4.2013.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

³⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.

⁴⁾ Log-Rank-Test (zweiseitig).

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Review-Komitee; KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der durchgeführten Sensitivitätsanalysen (stratifiziert nach ELN- oder NCCN-Risikoklasse [mit oder ohne Adjustierung für weitere Baseline-Charakteristika], Zensurierung bei SZT) ergaben keine von der primären Analyse abweichenden Schlussfolgerungen.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigten für den Endpunkt EFS keine Belege für eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG-PS und ELN-Risikoklassifizierung.

Die anderen im SAP beschriebenen Subgruppenanalysen wurden nicht für die in der Nutzenbewertung relevanten EFS-Operationalisierung durchgeführt, sondern beziehen sich auf die primäre Analyse basierend auf der Prüfarztbewertung.

Hämatologisches Ansprechen

Im hämatologischen Ansprechen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen GO plus Chemotherapie vs. Chemotherapie allein (Tabelle 19).

Tabelle 19: Hämatologisches Ansprechen, mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=135)	DNR + AraC (N=136)
Patienten mit einer CR/CRp, n (%) ¹⁾	100 (74,1)	96 (70,6)
Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ²⁾	1,05 [0,90; 1,22] 0,5410	

¹⁾ Basierend auf Bewertung des IRC zum Datenschnitt vom 01.08.2011.

²⁾ Basierend auf der Methode von Chan und Zhang (1999) [3].

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; CR: Komplettremission; CRp: Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; IRC: unabhängiges Review-Komitee; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben keine Belege für eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG-PS und ELN-Risikoklassifizierung.

Rezidivfreies Überleben

In der Studie ALFA-0701 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben gemäß IRC-Bewertung zugunsten von GO plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie (Tabelle 20).

Tabelle 20: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit CR/CRp der mITT-Population

Studie ALFA-0701	GO + DNR + AraC (N=100)	DNR + AraC (N=96)
Rezidivfreies Überleben basierend auf der IRC-Bewertung		
Anzahl an Ereignissen ¹⁾ , n (%)	63 (63,0)	72 (75,0)
Rezidiv	58 (58,0)	60 (62,5)
Tod	5 (5,0)	12 (12,5)
Medianes rezidivfreies Überleben ²⁾ , Monate [95%-KI]	21,7 [14,1; 33,0]	12,1 [10,2; 15,9]
3-Jahreswahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens [95%-KI] ³⁾	39,0 [29,3; 48,5]	24,3 [16,0; 33,5]
HR [95%-KI] ⁴⁾ p-Wert ⁵⁾	0,66 [0,47; 0,92] 0,0144	

¹⁾ Basierend auf Bewertung des IRC zum Datenschnitt vom 30.04.2013.

²⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

³⁾ Basierend auf Kaplan-Meier-Methode. KI-Berechnung unter Verwendung der Greenwood-Formel.

⁴⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.

⁵⁾ Log-Rank-Test (zweiseitig).

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; CR: Komplettremission; CRp: Komplettremission mit verbleibender Thrombozytopenie; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: Hazard Ratio; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

Subgruppenanalysen

Die Interaktionstests ergaben für den Endpunkt rezidivfreies Überleben keine Belege für eine Effektmodifikation durch die Faktoren Alter, Geschlecht, ECOG-PS und ELN-Risikoklassifizierung.

Die weiteren im SAP definierten Subgruppenanalysen wurden nicht für die in der Nutzenbewertung betrachtete Operationalisierung des rezidivfreien Überlebens durchgeführt.

2.6.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

2.6.5 Sicherheit

In der Studie ALFA-0701 betrug die mediane Behandlungsdauer bezogen auf jegliche Studienmedikation 12,1 Wochen im Interventionsarm und 11,7 Wochen im Kontrollarm. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation mit Ausnahme der Ereignisse venookklusiver Erkrankungen (VOD), die bis zum Ende der retrospektiven Datenerhebung erhoben wurden. Bei der Ergebnisinterpretation ist die Erfassung der UE basierend auf prädefinierten Listen mit Fokus auf UE des CTCAE-Grades ≥ 3 zu beachten (siehe Endpunktoperationalisierung in Tabelle 7).

In der Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil unter GO (Tabelle 21).

Tabelle 21: Zusammenfassung zum Auftreten von UE, As-treated-Population

Patienten mit ≥ 1 Ereignis	GO + DNR + AraC (N=131) n (%)	DNR + AraC (N=137) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
SUE	70 (53,4)	55 (40,1)	1,33 [1,02; 1,74]; 0,0313
UE des Grades 3 oder 4 oder schwere Infektionen	114 (87,0)	113 (82,5)	1,06 [0,95; 1,17]; 0,3121
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	41 (31,3)	10 (7,3)	4,29 [2,32; 8,92]; <0,0001

¹⁾ Basierend auf der Methode von Chan und Zhang (1999) [3].

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

UE von besonderem Interesse des Grades ≥ 3 und schwere Infektionen sind in Tabelle 22 abgebildet. Am häufigsten wurden schwere Infektionen und Hämorrhagien berichtet. UE der Mukosa, Schmerzen und Hämorrhagien traten im GO-Arm statistisch signifikant häufiger als im Kontrollarm auf.

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse, As-treated-Population

UE-Gruppen	GO + DNR + AraC (N=131) n (%)	DNR + AraC (N=137) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
UE des Grades 3 oder 4 basierend auf einer vom CHV prädefinierten Auswahl an Toxizitäten			
UE der Haut	14 (10,7)	23 (16,8)	0,64 [0,33; 1,19]; 0,1611
UE der Mukosa	21 (16,0)	9 (6,6)	2,44 [1,18; 5,96]; 0,0145
Schmerzen	19 (14,5)	5 (3,6)	3,97 [1,61; 12,47]; 0,0018
Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	22 (16,8)	14 (10,2)	1,64 [0,88; 3,18]; 0,1204
Verstopfung	1 (0,8)	1 (0,7)	1,05 [0,03; 34,99]; 1,0000
Erkrankung der Lunge	17 (13,0)	19 (13,9)	0,94 [0,50; 1,75]; 0,8837
Herzrhythmusstörungen	5 (3,8)	4 (2,9)	1,31 [0,32; 5,82]; 0,7767
Andere kardiale UE	6 (4,6)	5 (3,6)	1,25 [0,34; 4,33]; 0,7910
UE des zentralen Nervensystems	8 (6,1)	4 (2,9)	2,09 [0,64; 14,45]; 0,2298
UE des peripheren Nervensystems	4 (3,1)	2 (1,5)	2,09 [0,38; 15,77]; 0,5138

UE-Gruppen	GO + DNR + AraC (N=131) n (%)	DNR + AraC (N=137) n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Schwere Infektionen, Hämorrhagien und VOD/SOS des CTCAE-Grades ≥ 3 basierend auf retrospektiver Datensammlung			
Schwere Infektionen	102 (77,9)	106 (77,4)	1,01 [0,88; 1,15]; 0,9489
Hämorrhagien	30 (22,9)	13 (9,5)	2,41 [1,33; 4,45]; 0,0044 ²⁾
VOD/SOS	5 (3,8)	2 (1,5)	2,62 [0,52; 13,24]; 0,4109 ²⁾

¹⁾ Basierend auf der Methode von Chan und Zhang (1999) [3].

²⁾ Eigene Berechnung (OpenEpi, Version 3, Two by two table; Fisher's Exact Test).

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; CHV: Centre Hospitalier de Versailles; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOS: Sinusoidales Obstruktionssyndrom; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VOD: Venookklusive Erkrankung.

Der pU berichtet zudem die Effekte von GO auf Hämorrhagien und VOD / Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) jeglichen CTCAE-Grades. Für Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades zeigte sich mit 118 betroffenen Patienten (90,1 %) im GO-Arm vs. 107 Patienten (78,1 %) im Kontrollarm ebenfalls ein statisch signifikanter Nachteil (RR: 1,15 [95%-KI: 1,04; 1,29]; p = 0,0075), während für VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades der Unterschied zwischen den Gruppen (4,6 vs. 1,5 %) nicht statistisch signifikant ausfiel (RR: 3,14 [95%-KI: 0,68; 35,00]; p = 0,1529).

Subgruppenanalysen

Interaktionstests ergaben Belege für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG-PS für UE der Haut (Interaktionstest p = 0,0042) sowie für das Merkmal Geschlecht für Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades (Interaktionstest p = 0,0447). Zu beachten ist, dass für Hämorrhagien CTCAE-Grad ≥ 3 ebenso wie für VOD/SOS CTCAE-Grad ≥ 3 keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

In der Subgruppenanalyse zeigten sich für den Endpunkt UE der Haut nach ECOG-PS nicht gleichgerichtete Effekte. In der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0–1 traten unter GO signifikant weniger UE der Haut auf als in der Kontrollgruppe (RR: 0,38 [95%-KI: 0,16; 0,82]; p = 0,0111), während in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 das Risiko für UE der Haut unter GO statistisch signifikant erhöht war (RR 4,15 [95 % KI 1,08; 45,35]; p = 0,0388).

Für den Endpunkt Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades nach Geschlecht zeigten sich gleichgerichtet Effekte, wobei der Effekt (Nachteil von GO) nur bei Männern statistisch signifikant ausfiel (Frauen: RR: 1,05 [95%-KI: 0,91; 1,20]; p = 0,6373 / Männer: RR: 1,32 [95%-KI: 1,08; 1,65]; p = 0,0018).

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Gemtuzumab Ozogamicin

Gemäß Zulassung ist Gemtuzumab Ozogamicin indiziert als Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen akuter APL. In der pivotalen Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit morphologisch dokumentierter AML und normaler kardialer Funktion eingeschlossen. Nicht untersucht wurden Patienten mit APL, Patienten mit AML, die aus einem myeloproliferativem Syndrom oder aus einem bekannten myelodysplastischen Syndrom herrühren sowie Patienten mit sekundärer AML. Diese Einschränkung spiegelt sich in der Zulassung wider. Zu beachten ist, dass die Studienpopulation die Zulassungspopulation bezogen auf das Patientenalter nur zum Teil abbildet. So waren Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren nicht in der vorliegenden Studie repräsentiert. Bezogen auf die im Anwendungsgebiet definierte CD33-Positivität wird darauf hingewiesen, dass von 28 % der Studienpatienten keine Angaben zur CD33-Expression vorlagen.

Die in der Studie verabreichte Dosierung stimmt mit der Dosierung gemäß Fachinformation überein.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie ALFA-0701. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von GO in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie bestehend aus DNR und AraC im Vergleich zu DNR plus AraC ohne GO in der Behandlung von Patienten mit AML im Alter von 50 bis 70 Jahren. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tag des Induktionsversagens, eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache. Das Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt erhoben. Als weitere Endpunkte wurden das hämatologische Ansprechen sowie das rezidivfreie Überleben beurteilt. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erfasst. Die Randomisierung (1:1) von 280 Patienten erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum. Die Patienten wurden mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Genaue Angaben zur Beobachtungszeit einschließlich Minimal- und Maximalwerten liegen nicht vor.

Die Studie wurde durch die Acute Leukemia French Association (ALFA) initiiert und unter Beteiligung des Studienzentrums CHV durchgeführt. Erste Studienergebnisse inklusive der primären Analyse zu EFS und einer Interimsanalyse zu OS wurden im Jahr 2012 (Datenschnitt 01.08.2011) durch das Forscherteam publiziert. Nachfolgend erwarb der pU die Rechte zur Nutzung der Studiendaten und es erfolgte ein Datentransfer vom Studienzentrum an den pU mit anschließender erneuter (retrospektiver) Datenerhebung/-sammlung basierend auf den Patientenakten. Es wurden nur die Daten der Patienten verwendet, für die eine unterschriebene Einverständniserklärung in den Studienzentren vorlag. Für 9 randomisierte Patienten (3 %) lag keine Einverständniserklärung vor; diese Patienten wurden vom Datentransfer ausgeschlossen und nachfolgend nicht berücksichtigt. Da der Anteil der nichtberücksichtigten Patienten gering und gleichverteilt über die Gruppen ist, wird in dem Patientenausschluss kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen. Der SAP wurde vor dem Datentransfer vom pU erstellt und die erhobenen Wirksamkeits- und

Sicherheitsdaten erneut bewertet. Unter anderem wurde eine Bewertung der Morbiditätsereignisse (Induktionsversagen, Remission und Rezidiv) durch ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (IRC) vorgenommen.

Studienpopulation

Das mediane Alter der Studienpopulation betrug im Interventionsarm 62 Jahre und im Kontrollarm 61 Jahre. Der Interventionsarm war durch einen höheren Anteil an Männern im Vergleich zum Kontrollarm gekennzeichnet (55 vs. 44 %). Andere Baseline-Charakteristika wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Armen auf. Hauptsächlich wurden Patienten mit einem guten Gesundheitszustand (ECOG-PS 0 oder 1) untersucht; der Anteil der Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 betrug 12 %. Der CD33-Expressionsstatus wurde nur bei 194 von 271 Patienten (72 %) bestimmt. Von den untersuchten 194 Patienten wiesen 19 % eine niedrige CD33-Expression (< 30 % der Blasten) auf. Gemäß ELN-Klassifikation waren 20 % der Patienten durch ein günstiges und 27 % durch ein ungünstiges Risikoprofil gekennzeichnet; 46 % der Patienten waren der intermediären Risikokategorie zugeordnet (fehlende Information bei 8 %).

Studienmedikation

Die Studienbehandlung umfasste eine Induktionstherapie, welche bei Erreichen einer Komplettremission (CR) von zwei Konsolidierungszyklen gefolgt wurde. Entsprechend des Studienprotokolls erhielten die Patienten im Interventionsarm (N=135) in der Induktionsphase eine 3+7-Chemotherapie aus DNR (60 mg/m² an den Tagen 1–3) und AraC (200 mg/m² an den Tagen 1–7) mit GO (3 mg/m² an den Tagen 1, 4 und 7) oder ohne GO im Kontrollarm (N=136). Die Durchführung eines zweiten Induktionszyklus oder einer Salvage-Therapie (jeweils ohne GO) war möglich. Patienten, die nach der Induktion eine Komplettremission (CR/CRp) erreicht hatten, erhielten nachfolgend zwei Zyklen einer Konsolidierungstherapie bestehend aus DNR (60 mg/m² an Tag 1 in der ersten Konsolidierung und an den Tagen 1–2 in der zweiten Konsolidierung) und AraC (1 g/m²/12 h an den Tagen 1–4) mit oder ohne GO (3 mg/m² an Tag 1) je nach initial randomisierter Zuteilung. Patienten ohne Ansprechen auf die Induktionstherapie beendeten die Studienmedikation und wurden mit einer Therapie nach Maßgabe ihres Arztes weiterbehandelt.

Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Indikation derzeit als Konsolidierungstherapie eine Monochemotherapie mit hoch oder intermediär dosiertem AraC (ohne DNR) oder eine SZT empfohlen wird. Die Ergebnisse des Kontrollarms sind somit nicht vollständig mit der Versorgungssituation in Deutschland vergleichbar.

Bezogen auf die mITT-Population (randomisierte Patienten mit Einverständniserklärung) haben jeweils 99 % der Patienten in beiden Gruppen den ersten Induktionszyklus erhalten. Allerdings wurde GO nur bei 97 % der Patienten im Prüfarm während der Induktion verabreicht (*As-treated*-Population). 72 bzw. 71 % der Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm erhielten den ersten Konsolidierungszyklus. Mit dem zweiten Konsolidierungszyklus wurden 61 % der Patienten im GO-Arm und 65 % der Patienten im Kontrollarm behandelt. Auch während der Konsolidierungstherapie wurde nicht bei allen Patienten der Interventionsgruppe GO eingesetzt (Tabelle 12): So wurden während der ersten Konsolidierung 6 % und während der zweiten Konsolidierung 22 % der Patienten, die den ersten bzw. zweiten Konsolidierungszyklus erhalten haben, ohne GO behandelt.

Insgesamt wurde bei 51 % der Patienten im Interventionsarm GO frühzeitig abgebrochen (einschließlich aufgrund von Tod, Krankheitsprogression oder UE). Ein frühzeitiger Abbruch der Chemotherapie erfolgte bei 37 % im Interventions- und 35 % im Kontrollarm. So betrug die

mediane Behandlungsdauer (definiert als die Zeit von der ersten bis zur letzten Dosis jeglicher Studienmedikation) 12,1 Wochen in der Interventions- und 11,7 Wochen in der Kontrollgruppe. Informationen zur Dauer der Exposition mit GO oder mit GO plus Chemotherapie liegen nicht vor, jedoch ist von einer Behandlungsdauer < 12,1 Wochen im Median auszugehen.

Stammzelltransplantationen und Folgetherapien

In der Studie wurden SZT als Teil der Konsolidierung oder als nachfolgende Therapie bei Auftreten eines Rezidivs oder Versagens der Induktion eingesetzt. Patienten mit CR konnten unter Berücksichtigung des ECOG-PS, des Alters, des molekularen und zytogenetischen Risikostatus für eine allogene SZT in Betracht gezogen werden. Dabei kamen Patienten mit CR und der Risikokategorie „intermediär 2“ oder „ungünstig“ bei Vorhandensein eines Spenders für eine Transplantation in Frage.

Insgesamt wurde bei 24 % Patienten im GO-Arm und 39 % im Kontrollarm eine SZT durchgeführt. Dabei wurden 1,5 % der Patienten im GO-Arm und 6,6 % im Kontrollarm nach Induktionsversagen (bezogen auf EFS) mit einer SZT behandelt. Vor Auftreten eines Rezidiv haben 12,6 % der Patienten im GO-Arm und 16,2 % im Kontrollarm eine SZT erhalten, während bei 9,6 % Patienten im GO-Arm und 16,2 % im Kontrollarm eine SZT erst nach Auftreten eines für EFS zählenden Rezidivs eingesetzt wurde. Ein Einfluss der SZT auf den Behandlungseffekt von GO muss bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

Im Rahmen der retrospektiven Datensammlung wurden die nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien erhoben. Mindestens eine AML-Folgetherapie erhielten 71 % der Patienten im GO-Arm und 80 % im Kontrollarm. Am häufigsten wurden AraC (GO: 48 %, Kontrolle: 57 %) als Folgetherapie eingesetzt (Tabelle 16). Bei 22 % der Kontrollpatienten wurde GO als Folgetherapie eingesetzt. Der Einsatz der Folgetherapien ist bei der Interpretation der OS-Ergebnisse zu beachten.

Statistische Analysen

Das primäre Studienziel von ALFA-0701 war der Nachweis der Überlegenheit von GO in Kombination mit DNR und AraC gegenüber DNR und AraC basierend auf dem Endpunkt EFS. Bei der Studienplanung durch das CHV wurde die Studie für EFS gepowert und der Datenschnitt der primären Analyse danach festgelegt. Für OS wurde initial nicht gepowert. Zwei ungeplante EFS-Interimsanalysen und vier ungeplante OS-Interimsanalysen wurden durch das CHV vor Übernahme der Daten durch den pU durchgeführt. Zunächst gab es keine prädefinierten Alpha-Fehlerkontrollregeln, um für die Multiplizität zu kontrollieren, die aus den ungeplanten Interimsanalysen und mehreren Endpunkten resultieren. Ein SAP wurde erst vom pU erstellt (vor Datentransfer). Um den Interimsanalysen Rechnung zu tragen, wurde basierend auf dem SAP retrospektiv die Alpha-Gesamtfehlerrate für die EFS-Analysen bis einschließlich der primären Analyse zum Datenschnitt vom 1. August 2011 und für die OS-Analysen korrigiert sowie zusätzlich ein hierarchisches Testen für EFS und OS festgelegt. Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zu EFS entsprechen nicht der primären Analyse, sondern repräsentieren eine Sensitivitätsanalyse (u. a. späterer Datenschnitt).

Die vorgelegten Analysen berücksichtigen mögliche Folgetherapien oder SZT nicht. Für die primäre EFS-Analyse liegt im CSR eine Sensitivitätsanalyse vor, bei der für SZT zensiert wurde. Diese bezieht sich auf einen früheren Datenschnitt und weicht von der Operationalisierung ab, die

für die Nutzenbewertung verwendet wird. In dieser Sensitivitätsanalyse fiel der Interventionseffekt geringer aus, war aber weiterhin statistisch signifikant.

Im SAP wurden Subgruppenanalysen für die Faktoren Alter, ECOG-PS, Risikokategorie nach NCCN-Leitlinie, Risikokategorie nach ELN-Leitlinie, Cytogenetik, Genotyp, CD33-Expression, WT1-Expression sowie für den Mutationsstatus von NPM1, FLT3-ITD, CEBPA und MLL geplant. Die Subgruppenanalysen wurden für die primären Analysen der Endpunkte im CSR abgebildet. Im CSR liegen allerdings keine Untersuchungen hinsichtlich einer Effektmodifikation (Interaktionstest) durch diese Variablen vor; diese Subgruppenergebnisse werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Dossier zur Nutzenbewertung legt der pU Subgruppenanalysen für die Variablen Geschlecht, Alter, ECOG-PS sowie ELN-Risikokategorie vor. Da an der Studie ausschließlich Studienzentren in Frankreich beteiligt waren, war eine Subgruppenanalyse zu Ländereffekten nicht relevant. Für die im Dossier berücksichtigten Subgruppen wurden Interaktionstests zur Untersuchung einer Effektmodifikation durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika ist bei Interpretation der Subgruppenanalysen zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in Subgruppe ECOG-PS ≥ 2 sehr gering ist (GO: N=14, Kontrolle: N=18) und daher keine zuverlässigen Aussagen aus diesen Analysen zur Effektmodifikation durch ECOG-PS ableitbar sind.

Verzerrungspotential der Studie

Generell ist die Aussagekraft der Studienergebnisse aufgrund des mit dem Studiendesign und der Studiendurchführung verbundenen hohen Verzerrungspotentials eingeschränkt.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zu OS, EFS, hämatologisches Ansprechen und rezidivfreies Überleben ein. Die Endpunkte EFS und hämatologisches Ansprechen werden als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft, da patientenrelevante Effekte daraus nicht direkt ableitbar sind (siehe Endpunktbewertung Tabelle 6). Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz des Endpunktes rezidivfreies Überleben in der vorliegenden Operationalisierung werden die Ergebnisse ebenso nicht für die Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie ALFA-0701 zeigte sich zum finalen Datenschnitt ein medianes Gesamtüberleben von 27,5 Monaten unter GO plus Chemotherapie und von 21,8 Monaten unter Chemotherapie ohne GO. Der Unterschied im Gesamtüberleben war nicht statistisch signifikant (HR = 0,81 [95%-KI: 0,60; 1,09]; $p = 0,1646$). Interaktionstest identifizierten keine Belege für eine Effektmodifikation durch die untersuchten Patientencharakteristika. Der Interventionseffekt ist mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Die Unsicherheiten begründen sich hauptsächlich durch die nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Folgetherapien einschließlich SZT (Tabelle 9). Die FDA hat bezüglich der Frage, inwieweit OS durch die in den Studienarmen unterschiedlich häufig eingesetzte SZT beeinflusst wird, Sensitivitätsanalysen der Daten durchgeführt. Diese explorativen Analysen, bei denen u. a. OS zum Zeitpunkt einer SZT zensiert oder als Kovariate im Modell berücksichtigt wurde, unterstützen die Annahme des Einflusses der SZT auf OS [8].

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt von GO plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein. Das Ergebnis ist mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

3.4 Lebensqualität

Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erhoben. Eine Ausnahme bilden VOD-Ereignisse, die bis zum Ende der retrospektiven Datenerhebung erfasst wurden. Die mediane Behandlungsdauer bezogen auf jegliche Studienmedikation betrug 12,1 Wochen in der Interventions- und 11,7 Wochen in der Kontrollgruppe und war damit vergleichbar. Da wie oben ausgeführt ein Teil der Patienten der Interventionsgruppe während der Konsolidierungsperiode kein GO erhalten hatte, sondern nur die Chemotherapie, muss davon ausgegangen werden, dass die mediane Dauer der GO-Exposition geringer war als 12,1 Wochen.

Die Erfassung der UE erfolgte nicht gemäß internationalen Standards guter klinischer Praxis anhand offener Abfragen, sondern basierend auf prädefinierten UE-Listen und Fragen mit Fokus auf UE des CTCAE-Grades 3 oder 4. Nach dem Datentransfer an den pU wurde retrospektiv eine Analyse der UE anhand der Patientenakten durch einen externen Beauftragten des Studienzentrums CHV durchgeführt (siehe Tabelle 7). Dennoch besteht das Risiko einer unvollständigen Erhebung der UE und es muss bei der Interpretation der Ergebnisse der Fokus auf UE des CTCAE-Grades ≥ 3 bei der Datenerfassung berücksichtigt werden. Gemäß Operationalisierung ist davon auszugehen, dass unerwünschte Ereignisse und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Dies ist bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Neben den Gesamtraten an SUE, UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, werden UE von besonderem Interesse berichtet. Welche UE (MedDRA Preferred Term) in den UE-Gruppen von besonderem Interesse zusammengefasst wurden, wurde nicht berichtet.

Statistisch signifikant nachteilige Effekte von GO wurden in der Gesamtrate an SUE (53,4 vs. 40,1 %, RR: 1,33 [95%-KI: 1,02; 1,74]; $p = 0,0313$) und UE, die zum Therapieabbruch führten (31,3 vs. 7,3 %, RR: 4,29 [95%-KI: 2,32; 8,92]; $p < 0,0001$) beobachtet. In der Gesamtrate an UE des CTCAE-Grades ≥ 3 zeigte sich kein Unterschied. Basierend auf den prädefinierten Listen und Abfragen wurden am häufigsten schwere Infektionen und Hämorrhagien sowohl jeglichen Grades als auch des Grades ≥ 3 berichtet. Im GO-Arm traten statistisch signifikant häufiger UE der Mukosa (RR: 2,44 [95%-KI: 1,18; 5,96]; $p = 0,0145$), Schmerzen (RR: 3,97 [95%-KI: 1,61; 12,47]; $p = 0,0018$) und Hämorrhagien (RR: 2,41 [95%-KI: 1,33; 4,45]; $p = 0,0044$) als im Kontrollarm auf. In den anderen UE von besonderem Interesse des Grades ≥ 3 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von GO (RR: 1,15 [95%-KI: 1,04; 1,29]; $p = 0,0075$), während bei VOD/SOS jeglichen CTCAE-Grades der Unterschied zwischen den Gruppen (4,6 vs. 1,5 %) nicht statistisch signifikant ausfiel. Die Ergebnisse zu UE sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Das Risiko einer Unterschätzung der Effekte besteht, da von einer kürzeren Expositionszeit mit GO im Vergleich zur Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe ausgegangen werden muss.

Interaktionstests identifizierten für den Endpunkt UE der Haut einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Variable ECOG-PS. In der entsprechenden Subgruppenanalyse zeigten sich nicht gleichgerichtete Effekte, wobei in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0–1 unter GO signifikant weniger UE der Haut auftraten als in der Kontrollgruppe, während in der Subgruppe der

Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 das Risiko für UE der Haut unter GO statistisch signifikant erhöht war. Aufgrund der geringen Größe der Subgruppe ECOG-PS ≥ 2 lassen diese Ergebnisse keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich unterschiedlicher Effekte in Abhängigkeit des ECOG-PS zu.

Für den Endpunkt Hämorrhagien jeglichen CTCAE-Grades wurde anhand eines Interaktionstest das Geschlecht als Effektmodifikator identifiziert. In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigten sich gleichgerichtete Effekte, wobei der Effekt (Nachteil von GO) nur bei Männern statistisch signifikant ausfiel.

Andere Parameter zeigten keine statistisch signifikanten Interaktionen mit dem Interventionseffekt. Einschränkend ist zu beachten, dass bei den UE von besonderen Interesse in vielen Subgruppen nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten sind.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse traten häufiger unter GO plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein auf. Die geschätzten Effekte sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Gemtuzumab Ozogamicin sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie hat.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Gemtuzumab Ozogamicin ist zugelassen für die Kombinationstherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von Patienten ab 15 Jahren mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver AML, ausgenommen akuter APL. Die Nutzenbewertung von Gemtuzumab Ozogamicin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ALFA-0701, einer offenen, randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Gemtuzumab Ozogamicin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALFA-0701

Endpunkt	GO + DNR + AraC	DNR + AraC	Effekt
Mortalität	(N=135)¹⁾	(N=136)¹⁾	
<i>Gesamtüberleben²⁾</i> Medianes Überleben ³⁾ , Monate [95%-KI]	27,5 [21,4; 45,6]	21,8 [15,5; 27,4]	\leftrightarrow
HR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁵⁾	0,81 [0,60; 1,09]; 0,1646		
Sicherheit⁶⁾	(N=131)⁷⁾	(N=137)⁷⁾	
<i>SUE⁸⁾</i> Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	70 (53,4)	55 (40,1)	\downarrow
RR [95%-KI]; p-Wert ⁹⁾	1,33 [1,02; 1,74]; 0,0313		
<i>UE des Grades 3 oder 4 oder schwere Infektionen⁸⁾</i> Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	114 (87,0)	113 (82,5)	\leftrightarrow
RR [95%-KI]; p-Wert ⁹⁾	1,06 [0,95; 1,17]; 0,3121		
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte⁸⁾</i> Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	41 (31,3)	10 (7,3)	\downarrow
RR [95%-KI]; p-Wert ⁹⁾	4,29 [2,32; 8,92]; < 0,0001		

¹⁾ mITT-Population.

²⁾ Datenschnitt: 30.04.2013.

³⁾ Kaplan-Meier-Schätzer basierend auf der Methode von Brookmeyer und Crowley mit Log-Log-Transformation.

⁴⁾ Cox-Proportional-Hazard-Modell, unstratifiziert.

⁵⁾ Log-Rank-Test (zweiseitig).

⁶⁾ Erfassung der UE basierend auf prädefinierten UE-Listen und Fragen mit Fokus auf UE des CTCAE-Grades 3 oder 4.

⁷⁾ *As-treated*-Population.

⁸⁾ Datenschnitt: 01.11.2013.

⁹⁾ Basierend auf der Methode von Chan und Zhang (1999) [3].

Abkürzungen: AraC: Cytarabin; DNR: Daunorubicin; GO: Gemtuzumab Ozogamicin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, mITT: modifizierte Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Acute Myeloid Leukemia [online]. Alberta (CAN): AHS; 2018. [Zugriff: 14.11.2018]. (Clinical Practice Guideline Band LYHE-006, Vers. 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.
2. **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):1508-1516.
3. **Chan IS, Zhang Z.** Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999;55(4):1202-1209.
4. **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):424-447.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Mylotarg: European public assessment report; EMEA/H/C/004204/0000 [online]. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004204/WC500248705.pdf.
6. **Pfizer.** 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; ALFA-0701: clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
7. **Pfizer.** Mylotarg 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2018. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Mylotarg: 761060Orig1s000, 761060Orig2s000; statistical review(s) [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2017. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761060Orig1s000Orig1Orig2s000StatR.pdf.
9. **Visser O, Trama A, Maynadie M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al.** Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3257-3266.
10. **Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ravandi F, Kantarjian H, Estey E.** Potential cure of acute myeloid leukemia : analysis of 1069 consecutive patients in first complete remission. *Cancer* 2007;110(12):2756-2760.