

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

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

**Modul 4 D**

*Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom  
positiver CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer  
B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Eigene Tabellen</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	27
4.2.1 Fragestellung .....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	82
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	86

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	89
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	89
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	89
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	89
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	90
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	90
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	91
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	93
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	93
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	93
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	94
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	95
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	97
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	97
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	97
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	98
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	100
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	102
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	104
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	107
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	107
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	116
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	117
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	118
4.3.2.3.3.2	Komplette Remission – weitere Untersuchungen .....	125
4.3.2.3.3.3	Rate der alloHSZT – weitere Untersuchungen.....	129
4.3.2.3.3.4	Komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen .....	133
4.3.2.3.3.5	Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	136
4.3.2.3.3.6	Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3.7	Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	146
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	157
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	158
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	158
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	159
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	170

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	171
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	172
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	172
4.6	Referenzliste.....	173
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>186</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>193</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>196</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>198</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>249</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>289</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 00103311 (TOWER) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	85
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4 -14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	88
Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	88
Tabelle 4-16: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	89
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	90
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	91
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	92
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	92

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	95
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	95
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	96
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-30: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-33: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 zu Baseline .....	111
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-38: Gesamtüberleben anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Hazard Ratios – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-39: Gesamtüberleben anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Kaplan-Meier Schätzer – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-40: Gesamtüberleben: Deskriptive Analyse der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126

Tabelle 4-43: Komplette Remission (CR/CRh) anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Odds Ratios – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-44: Komplette Remission: Deskriptive Analyse der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Rate der alloHSZT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-47: Rate der alloHSZT: Deskriptive Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die komplette MRD-Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-50: Komplette MRD-Remission: Deskriptive Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik – weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Symptomatik aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen der Studie 00103311 (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen der Studie 00103311 (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-57: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen .....	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE nach CTCAE Grad anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	149

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE gesamt, schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) und SUE von besonderem Interesse anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die UE gesamt, Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien .....	157
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	161
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	170
Tabelle 4-66 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (RCT) .....	187
Tabelle 4-67 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (RCT).....	188
Tabelle 4-68 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (RCT).....	189
Tabelle 4-69 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (weitere Untersuchungen) .....	190
Tabelle 4-70 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (weitere Untersuchungen) .....	191
Tabelle 4-71 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (weitere Untersuchungen) .....	192
Tabelle 4-72 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (RCT) .....	193
Tabelle 4-73 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (RCT).....	194
Tabelle 4-74 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (RCT) .....	194
Tabelle 4-75 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (weitere Untersuchungen) .....	195
Tabelle 4-76 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (weitere Untersuchungen) .....	195
Tabelle 4-77 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (weitere Untersuchungen) .....	195
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	250
Tabelle 4-79: Studiendesign und -methodik (TREND) für Studie 20120216 (ALCANTARA).....	252
Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik (STROBE) für Studie 20160462 .....	264
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311 (TOWER) .....	273
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311 (TOWER).....	302

**Eigene Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse .....	19
Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 zu Baseline .....	37
Tabelle 4-E: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie 00103311 (TOWER) zu Baseline .....	39
Tabelle 4-F: Endpunkte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab .....	41

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Übersicht zu der Methodik des PS-basierten Verfahrens .....	59
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab) .....	68
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	86
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab).....	102
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens anhand eines PS-basierten Verfahrens mit ATT, IPTW im FAS.....	120
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens anhand eines PS-basierten Verfahrens mit ATE, sIPTW im FAS .....	120
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten im FAS der Studie 20120216 (ALCANTARA) .....	123
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten im FAS der Studie 20160462.....	123
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve der 100-Tage-Mortalitätsrate der Studie 20120216 (ALCANTARA) bei Patienten im FAS mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen und ohne zusätzliche antileukämische Medikation .....	132
Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie 20120216 (ALCANTARA) .....	263
Abbildung 4-13: Patientenfluss der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 .....	272
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie 00103311 (TOWER).....	288

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
ALLSS	Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Average Treatment Effect
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
CAR-T-Cell	Chimäre Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor) T-Zelle
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CONSORT	CONsolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRF	Case Report Form
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with partial hematological recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Complete Remission with incomplete hematological recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLAG	Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HiDAC	High-dose Cytarabin
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weights
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
MID	Minimally Important Difference
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten im FAS
n.b.	nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv/negativ
PPS	Per-Protocol-Set
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PS	Propensity Score
PSM	Matching auf Basis der PS (Propensity Score Matching)
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival)
r/r	rezidiert oder refraktär
SAP	Statistischer Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	stabilized Inverse Probability of Treatment Weights
SOC	Systemorganklasse
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	obere Grenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
YLL	Verlorene Lebensjahre (Years of Life Lost)
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) Cluster of Differentiation 19-positiver (CD19+) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen  $\geq 2$  Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) und ohne alternative Behandlungsoption (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus einer einarmigen, offenen Phase II Studie, einer randomisierten kontrollierten, offenen Phase III Studie sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und sicherheitsrelevante Endpunkte (*Endpunkte*).

### Datenquellen

Aufgrund der Klassifizierung von Blinatumomab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V) **als belegt** (G-BA 2020b). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

Als Datenquellen zur Identifizierung von Studien für die Nutzenbewertung erfolgten systematische Recherchen in den in der Modulvorlage geforderten bibliographischen Datenbanken und Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken. Die systematische bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Zur Darstellung der Studienlage erfolgte eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Gemäß Vorgabe wurde auch die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce-Öffentlicher Teil) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten Studien durchsucht.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption basiert auf den Daten der einarmigen, offenen Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA), einer retrospektiven Kohortenstudie (20160462) sowie auf der randomisierten kontrollierten, offenen Phase III Studie 00103311 (TOWER), einer Studie an Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) Patienten, deren Evidenz auf Ph+ Patienten übertragen wurde. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden

patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Nebenwirkungen berücksichtigt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-C erfüllen.

Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>1</b> <b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie nach Versagen $\geq 2$ Tyrosinkinase-Inhibitoren und ohne alternative Behandlungsoption	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2020c)
<b>2</b> <b>Intervention</b>	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2020c)
<b>3</b> <b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2020b)
<b>4</b> <b>Endpunkte</b>	Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2020b)
<b>5</b> <b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder die medizinischen Leitlinien in der Indikation (DGHO 2020; EMA 2017; NCCN 2020a)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6 <b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder</li> <li>• Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul>	Empfehlung gemäß § 5 Absatz 3 VerFO (G-BA 2020b)
7 <b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8 <b>Publikationssprache</b>	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
EMA: Europäische Arzneimittelagentur; CD: Cluster of Differentiation; µg: Mikrogramm; VerFO: Verfahrensordnung			

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten Studien erfolgte gemäß den Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design Statement (TREND-Statement) (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die entsprechende Beschreibung der retrospektiven Kohortenstudie erfolgte gemäß den Anforderungen des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (STROBE-Statement) (Item 1 bis 22). Die Darstellung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) durchgeführt (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die TREND-Checklisten sowie die STROBE-Checkliste und CONSORT-Checkliste sind in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Wesentliche demografische und krankheitsspezifische Populationscharakteristika der Studien 20120216 (ALCANTARA), 20160462 und 00103311 (TOWER) wurden beschrieben.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Verhältnis zur Salvage-Therapie bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer zu bewerten, wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und komplette Remission (CR) ein Propensity-Score (PS)-adjustierter Vergleich der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 durchgeführt.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da aufgrund der unterschiedlichen Datenbasis die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse nicht gegeben sind.

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.2.3.3 zusammengefasst.

Die B-Vorläufer ALL ist eine lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten und kurzen Überlebenszeiten (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) (ACS 2018; Bassan 2011; Faderl 2010; Gökbuget 2012b; Hourigan 2011; Kantarjian 2010). Etwa 30 - 50 % der Erwachsenen und etwa 3 % der Kinder mit B-Vorläufer ALL weisen eine Ph+-Erkrankung auf und zählen somit zu den Hochrisikopatienten (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2.3). Sowohl für neu diagnostizierte als auch für r/r Ph+ ALL kommen in der Regel TKI-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapien zum Einsatz (DGHO 2020; Gökbuget 2015; Gökbuget 2017). Allerdings ist die Prognose für Patienten mit rezidivierter Erkrankung trotz Verfügbarkeit von TKIs (einschließlich Substanzen der zweiten und späterer Generationen) nach wie vor schlecht (Abou Dalle 2019) und für Patienten mit r/r Ph+ B-ALL, die alle verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben, stand bis vor Kurzem routinemäßig nur eine Salvage-Polychemotherapie oder eine palliative Behandlung zur Verfügung. Seit kurzem sind darüber hinaus bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab Ozagamicin (ein gegen CD22 gerichteter monoklonaler Antikörper, der kovalent an das Zytotoxin Calicheamicin gebunden ist) und bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren die chimäre Antigenrezeptor-T (CAR-T)-Zelltherapie Tisagenlecleucel zugelassen.

Das bispezifischen T-Zell- verstärkenden Antikörperkonstrukt (BiTE<sup>®</sup>) Blinatumomab ist ein innovativer Wirkstoff auch für Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL, die mit mindestens zwei TKIs vorbehandelt wurden, da das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms oder einer T315I-Mutation keinen Einfluss auf den immunologischen Wirkmechanismus von Blinatumomab haben. Bis dato liegen keine klaren Therapieempfehlungen für Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL in den Leitlinien vor, so dass bei Patienten im Falle eines Rezidivs überwiegend die Behandlung im Rahmen einer Einzelfallentscheidung stattfindet. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen intensiv vorbehandelten Patienten ohne alternative Behandlungsoptionen eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten, welche in Abhängigkeit vom patientenindividuellen Nutzen- / Risikoprofil den Weg für eine anschließende potenziell kurative Stammzelltransplantation (“bridge to transplant“) bereiten kann. Die Immuntherapie mit Blinatumomab weist einen alternativen Wirkmechanismus auf im Vergleich zu TKIs, Inotuzumab Ozogamicin und einer CAR-T-Zelltherapie und ist daher ein weiterer wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Durch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab erhalten diese Patienten eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission und ein verlängertes Überleben.

Der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend für die patientenrelevanten Endpunkte aus den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien

Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 4-B).

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-B: Zusammenfassung der Ergebnisse

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> Median (Monate)	0,83 [0,48; 1,41] 9,0 vs. 6,0		<b>Gering</b>
<b>Morbidität</b>				
<b>Komplette Remission</b>				
Komplette Remission (CR/CRh) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,78 [0,66; 4,81]		<b>Gering</b>
Rate der kompletten Remission (CR/CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]	15/55 (27,3) [17,3; 40,2]	
Rate der kompletten Remission (CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	14/45 (31,1) [18,2; 46,6]	14/55 (25,5) [15,8; 38,3]	
Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	
Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	
<b>Rate der alloHSZT</b>				
Rate der alloHSZT bei Patienten mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	–	<b>Gering</b>
<b>Komplette MRD-Remission</b>				
Rate der kompletten MRD- Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	18/45 (40,0) [25,7; 55,7]	–	<b>Gering</b>
<b>Symptomatik</b>				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome – Studie 00103311 (TOWER)				<b>Gering</b>

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität – Studie 00103311 (TOWER)				<b>Gering</b>
<b>Sicherheitsrelevante Endpunkte</b>				
UE gesamt <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	<b>kein zusätzlicher Schaden</b>
UE CTCAE Grad ≤ 2 <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	38/45 (84,4) [70,5; 93,5]	–	
SUE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	28/45 (62,2) [46,5; 76,2]	–	
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	3/45 (6,7) [1,4; 18,3]	–	
Tod aufgrund von UE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]	–	
<p>a: Berechnung mittels eines PS-basierten Verfahrens (ATT, IPTW).  b: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.  c: Das OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels logistischer Regression berechnet.  d: Deskriptive Analyse. Berechnung des 95%-KI auf Basis der Clopper-Pearson (Exakt) Methode.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht bestimmbar; Ph: Philadelphia-Chromosom; OR: Odds Ratio; PS: Propensity Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p>				

### **Mortalität**

Mit Blinatumomab wird im Vergleich zu einer Salvage-Therapie in einer intensiv vorbehandelten r/r Patientenpopulation ein um drei Monate längeres medianes Gesamtüberleben erreicht (9,0 vs. 6,0 Monate) und das Sterberisiko um 17 % gesenkt (Hazard Ratio (HR) = 0,83; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,48; 1,41]).

Dieses Ergebnis, das auf einem PS-adjustierten historischen Vergleich basiert, zeigt eine deutliche Reduktion des Sterberisikos sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens mit Blinatumomab gegenüber einer Salvage-Therapie und ist konsistent mit dem bereits bei Ph- Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL in einer direkt vergleichenden Studie nachgewiesenen Überlebensvorteil von Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie(n)

(G-BA 2017b). Insgesamt wird daher für die Kategorie Mortalität ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet.

### ***Morbidität***

In der Kategorie Morbidität wurden die Endpunkte CR, Rate der allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT) und Minimale Resterkrankung (MRD)-Remission untersucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL und zwei vorangegangenen TKI-Behandlungen und der daraus resultierenden Datenlage wurde zusätzlich die Studie 00103311 (TOWER) für die Endpunkte Symptomatik und Lebensqualität herangezogen.

### ***Komplette Remission***

Ziel bei der Therapie der r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL ist es, eine CR zu erreichen – unabhängig der Behandlungslinie (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2020a). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurden auch eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und eine komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) miteingeschlossen. Jeder dieser Endpunkte setzt eine relevante Reduktion der Blasten um  $\leq 5\%$  voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, jedoch eine Verminderung der Symptomlast auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Im PS-adjustierten Vergleich zeigten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine um 78 % höhere Chance eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen, gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten (Odds Ratio (OR) = 1,78; 95 %-KI [0,66; 4,81]). Die Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen lag bei Patienten unter Blinatumomab bei 35,6 % und somit höher als bei Patienten unter Salvage-Therapie mit 27,3 %. Auch bei weiteren Endpunkten zur CR zeigten die Patienten mit Blinatumomab ein höheres Ansprechen und somit einen Vorteil gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten: CR (Blinatumomab: 31,1 % vs. Salvage-Therapie 25,5 %), CRh (Blinatumomab: 4,4 % vs. Salvage-Therapie 1,8 %) und CRi (Blinatumomab: 4,4 % vs. Salvage-Therapie 1,8 %).

Des Weiteren waren die Ansprechraten (CR/CRh) auf Blinatumomab in der Studie 20120216 (ALCANTARA) zwischen jüngeren (im Alter von unter 55 Jahren) und älteren Erwachsenen (55 Jahre und älter) vergleichbar, was den Ergebnissen aus der Ph- ALL entspricht (Kantarjian 2016).

### ***Rate der alloHSZT***

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz (DGHO 2020; Fielding 2011; Forman 2013; NCCN 2020a). Der Erhalt einer alloHSZT nach erreichter stabiler CR ist somit das Hauptziel der Behandlung von Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL und ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie

(DGHO 2020; NCCN 2020a). Von den Patienten, die innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab eine CR/CRh erreicht haben (n = 16), haben 43,8 % (7/16) nachfolgend eine alloHSZT erhalten. Somit haben Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL – trotz vorheriger Ausschöpfung der Therapieoptionen – durch die Behandlung mit Blinatumomab eine neue Chance auf Heilung erhalten.

#### *Komplette MRD-Remission*

Eine komplette MRD-Remission bezeichnet ein tiefes Ansprechen der Therapie und ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose dieser Patienten darstellt (Berry 2017; Brüggemann 2012a; Topp 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 40 % der Patienten eine komplette MRD-Remission, somit ein tiefes Ansprechen und eine Verbesserung des Gesundheitszustands. Blinatumomab induzierte bei 88 % (14 von 16 Patienten) der Ph+ ALL-Patienten, die eine CR/CRh erreichten, ein vollständiges MRD-Ansprechen, was darauf hinweist, dass Blinatumomab eine wirksame Brücke zur Transplantation darstellt.

#### *Symptomatik*

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden keine Daten zur Symptomatik erhoben. Auch konnten durch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche keine Publikationen zur Symptomatik bei der sehr seltenen Patientepopulation von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption identifiziert werden.

Im Nutzendossier von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL aus dem Jahr 2017 wurde die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30 (EORTC QLQ-C30) Fragebogen erfassten Symptomatik herangezogen (Amgen 2017a). Blinatumomab wies für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme der Symptomskala zur Insomnie, eine gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) statistisch signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Verschlechterung um eine klinisch relevante Größe von  $\geq 10$  Punkten auf. Das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte war bei Patienten, die Blinatumomab erhielten, in sämtlichen Symptomskalen verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurden (G-BA 2017b). Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) der unterstützenden Analyse für die mittlere Veränderung der Punktwerte zu Baseline waren konsistent zur Hauptanalyse. Da davon ausgegangen werden kann, dass der Effekt von Blinatumomab auf die Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019), wird dies in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls für die Symptomatik angenommen. Damit können die Ergebnisse zur Symptomatik der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL übertragen und herangezogen werden.

### *Fazit zur Morbidität*

Anhand der höheren Rate der CR/CRh sowie der MRD-Remission unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie und unter Berücksichtigung der Datenlage und der Schwere der Erkrankung sowie der intensiv vorbehandelten Patientenpopulation leitet sich ein **geringer** Zusatznutzen ab.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden. Auch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche ergab keine Publikationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der sehr seltenen Patientengruppe von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption.

Analog zum Endpunkt Symptomatik wurde daher die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen (Amgen 2017a). Bei der Mehrzahl der Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) kam es trotz der schwerwiegenden Grunderkrankung während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens sowie im allgemeinen Gesundheitszustand zu keiner klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität um  $\geq 10$  Punkte (G-BA 2017b). Im Vergleich zu Patienten, die Salvage-Chemotherapie(n) erhalten hatten, war eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität um  $\geq 10$  Punkte bei Patienten unter Blinatumomab im allgemeinen Gesundheitszustand sowie in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion signifikant verzögert. Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) zur mittleren Veränderung der Punktwerte zu Baseline zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten über den Studienverlauf hinweg stabil bleibt. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt von Blinatumomab hinsichtlich der Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019). Damit können die Ergebnisse zur Lebensqualität der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL übertragen und herangezogen werden.

Insgesamt wird anhand der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie 00103311 (TOWER), deren Ergebnisse zur Lebensqualität auf Patienten mit Ph+ ALL übertragbar sind und unter Berücksichtigung der Datenlage und Schwere der Erkrankung, ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet.

### *Sicherheit*

Die Sicherheit von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL wurde anhand der Studie 20120216 (ALCANTARA) bewertet. Nebenwirkungen einer Blinatumomab-Therapie treten meist in den ersten Tagen auf und sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel.

Bei allen Patienten trat nach Therapiebeginn mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) auf (vgl. Tabelle 4-38). Ebenfalls berichteten alle Patienten mindestens ein UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\leq 2$ ). Darüber hinaus traten bei 84,4 % der Patienten schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf. Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 62,2 % der Patienten berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Blinatumomab bei 6,7 % der Patienten auf. Fünf von 45 Patienten (11,1 %) verstarben in Folge eines UE.

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades, schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und SUE ohne Progressionsereignisse zeigten keinen Unterschied zu den Analysen, in denen die Progressionsereignisse berücksichtigt wurden.

UE von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS). Bei den neurologischen Ereignissen handelte es sich größtenteils um nicht schwere Ereignisse (62,2 %). Bei sechs Patienten (13,3 %) traten schwere neurologische Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf und bei ebenfalls sechs Patienten (13,3 %) war das neurologische Ereignis schwerwiegend. Es traten keine neurologischen Ereignisse von CTCAE Grad  $\geq 4$  oder tödliche neurologische Ereignisse auf, und bei keinem Patienten musste die Blinatumomab-Therapie wegen eines neurologischen Ereignisses abgebrochen werden. Bei insgesamt vier Patienten (8,9 %) trat ein CRS jeglichen Schweregrades auf und bei einem Patienten als schwerwiegendes Ereignis (2,2 %). Es wurden keine schweren (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder tödlichen CRS berichtet, und bei keinem Patienten musste die Blinatumomab-Therapie wegen eines CRS unter- oder abgebrochen werden.

Bei 48,9 % der Patienten wurden Infektionen berichtet, die überwiegend nicht schwer waren. Infektionen sind bei den durch ihre Grunderkrankung und die Vortherapien erheblich immunkompromittierten Patienten eine typische Symptomatik und Komplikation. Die Häufigkeit an schweren Infektionen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) lag bei 24,4 %. Zudem traten bei 53,3 % der Patienten schwere Zytopenien (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf, bei 8,9 % der Patienten wurden Zytopenien als schwerwiegend berichtet.

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) traten vor allem UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (88,9 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (73,3 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (64,4 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (55,6 %) sowie Erkrankungen des Nervensystems (55,6 %) auf. Die häufigsten UE nach Preferred Term (PT) waren febrile Neutropenie (40,0 %) und Fieber (57,8 %). Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten vor allem in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (62,2 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (24,4 %) auf. Die häufigsten schweren Ereignisse auf PT-Ebene waren febrile Neutropenie (26,7 %) und Thrombozytopenie (22,2 %). SUE wurden am häufigsten aus den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,8 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20,0 %) berichtet. Auf PT-Ebene waren die häufigsten SUE febrile Neutropenie (8,9 %), Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (6,7 %) und Sepsis (6,7 %).

Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab. Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab, wie bereits in der randomisierten Studie 00103311 (TOWER) gezeigt, eine deutlich bessere Verträglichkeit als Salvage-Chemotherapie(n) auf.

Insgesamt ist **kein zusätzlicher Schaden** durch Blinatumomab belegt.

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

Zusammenfassend ergibt sich ein **geringer** Zusatznutzen von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten. Bei der Patientenpopulation handelt es sich um intensiv vorbehandelte und bisher schwer zu behandelnde Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2). Der Zusatznutzen leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer nahezu austerapierten, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (9 Monate vs. 6 Monate unter Salvage-Therapie im Vergleichsarm), sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 %.
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 78 % unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie, eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten.
- Ermöglichung einer alloHSZT bei 44 % der Patienten mit CR/CRh.
- Erreichung einer kompletten MRD-Remission bei 40 % der Patienten.
- Eine gute und gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) deutlich überlegene Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil.
- Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome und somit gleichzeitige Erhöhung der Lebensqualität.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens als **Anhaltspunkt** einzustufen.

Bei der sehr seltenen Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten

eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die das Überleben verlängert, krankheitsbedingte schwerwiegende Symptome abschwächt, die Erkrankung spürbar lindert und die Chance auf Heilung nach TKI-Versagen im Vergleich zu bisherigen Therapien deutlich erhöht.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus einer einarmigen, offenen Phase II Studie, einer randomisierten kontrollierten, offenen Phase III Studie sowie einer retrospektiven Kohortenstudie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und sicherheitsrelevante Endpunkte (*Endpunkte*).

Aufgrund der Klassifizierung von Blinatumomab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) **als belegt** (G-BA 2020b). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

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

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-C erfüllen.

Tabelle 4-C: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>1</b> <b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Philadelphia-Chromosom-positiver, CD19-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie nach Versagen $\geq 2$ Tyrosinkinase-Inhibitoren und ohne alternative Behandlungsoption	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2020c)
<b>2</b> <b>Intervention</b>	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2020c)
<b>3</b> <b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2020b)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4 <b>Endpunkte</b>	Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2020b)
5 <b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder die medizinischen Leitlinien in der Indikation (DGHO 2020; EMA 2017; NCCN 2020a)
6 <b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder</li> <li>• Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul>	Empfehlung gemäß § 5 Absatz 3 VerfO (G-BA 2020b)
7 <b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8 <b>Publikations-sprache</b>	Deutsch und Englisch	Publikationen in anderer Sprache	

EMA: Europäische Arzneimittelagentur; CD: Cluster of Differentiation; µg: Mikrogramm; VerfO: Verfahrensordnung

Das Einschlusskriterium für die **Patientenpopulation** stellt sicher, dass Studien eingeschlossen werden, die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet untersuchen (Amgen 2020c). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab für die jeweilige Subpopulation wird anhand des Einschlusskriteriums zur **Intervention** abgebildet (Amgen 2020c). Das Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie wird nicht eingeschränkt, da der Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT bei Orphan Drugs nicht vorgelegt werden muss (G-BA 2020b). Das Einschlusskriterium zu den **Endpunkten** gewährleistet, dass nur Studien eingeschlossen werden, für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet werden. Für die **Studiendauer** wurde das Einschlusskriterium nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch die EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) (EMA 2017) als auch durch andere medizinische Leitlinien in der Indikation gibt (DGHO 2020; NCCN 2020a). Bezüglich des **Studientyps** werden keine Einschränkungen vorgenommen. Das Einschlusskriterium zum **Publikationstyp** stellt sicher, dass nur Vollpublikationen mit ausreichend hoher Qualität zur verlässlichen Bewertung von

Methodik oder Ergebnissen einbezogen werden und dass Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen ausgeschlossen werden. Mit dem Einschlusskriterium zur **Publikationssprache** werden Publikationen in deutscher und / oder englischer Sprache eingeschlossen, während über das Ausschlusskriterium Publikationen in anderen Sprachen ausgeschlossen werden.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche, zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools, erfolgte am 03.12.2020 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, über das WHO ICTRP Search Portal, das Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem AMIS-Öffentlicher Teil am 03.12.2020 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Bei den für das zu bewertende Arzneimittel eingeschlossenen Studien 20120216 (ALCANTARA), 20160462 und 00103311 (TOWER) handelt es sich um Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Für diese Studien liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyse-Plan (SAP), dem klinischen Studienbericht sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Nutzenbewertung verschiedene post-hoc Analysen erstellt. Eine Suche nach zusätzlichen Informationen auf der G-BA Internetseite war somit nicht erforderlich, wurde jedoch gemäß der neuen Modulvorlage am 03.12.2020 durchgeführt.

Die Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde in den folgenden Verfahren als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben:

- Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397

Die Studie 0010311 (TOWER) wurde in den folgenden Verfahren als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben:

- Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429

In den folgenden Verfahren wurde die Studie 00103311 (TOWER) eingeschlossen und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen:

- Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397

Die Suche nach zusätzlichen Informationen auf der G-BA Internetseite zu der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 ergab keine Ergebnisse.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Bewertung der identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogenen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F geprüft.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen nicht randomisierten Studie erfolgte gemäß den Anforderungen des TREND-Statements (Items 1 bis 22 sowie TREND-Flow-Chart). Die entsprechende Beschreibung der retrospektiven Kohortenstudie erfolgte gemäß den Anforderungen des STROBE-Statements (Item 1 bis 22). Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die TREND-Checkliste sowie die STROBE-Checkliste und CONSORT-Checkliste sind in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

##### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien**

Die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien 20120216 (ALCANTARA), 20160462 und 00103311 (TOWER) werden anhand der folgenden Populationscharakteristika beschrieben (vgl. Tabelle 4-D und Tabelle 4-E).

Tabelle 4-D: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 zu Baseline

Patientencharakteristika	Studien	
	20120216 (ALCANTARA)	20160462
<i>Demografische Charakteristika</i>		
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis 34</li> <li>• 35 bis 54</li> <li>• 55 bis 64</li> <li>• ≥ 65</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis 34</li> <li>• 35 bis 54</li> <li>• 55 bis 64</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median</li> <li>• Minimum; Maximum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MW (SD)</li> <li>• Median</li> <li>• Minimum; Maximum</li> </ul>
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa</li> <li>• Vereinigte Staaten von Amerika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa</li> </ul>
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaukasisch</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Afrikanisch / afroamerikanisch</li> <li>• Andere</li> </ul>	—

Patientencharakteristika	Studien	
	20120216 (ALCANTARA)	20160462
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>		
Jahr der Erstdiagnose	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2001 bis 2004</li> <li>• 2005 bis 2009</li> <li>• <math>\geq 2010</math></li> </ul>
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status 0</li> <li>• Status 1</li> <li>• Status 2</li> <li>• Status <math>&gt; 2</math></li> </ul>	—
Vorherige alloHSZT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Anzahl vorheriger Rezidive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• <math>\geq 3</math></li> </ul>	—
Anzahl vorheriger TKI-Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>	—
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• <math>&gt; 4</math></li> </ul>	
Anzahl vorheriger Salvage-Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• <math>\geq 3</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• <math>\geq 2</math></li> </ul>
Typ der Salvage-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• —</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie</li> <li>• Chemotherapie + TKI</li> <li>• TKI</li> <li>• Andere</li> </ul>
<p>—: Charakteristika nicht erfasst;</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set der jeweiligen Studie; Ph+: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase Inhibitoren</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, 2018a)</p>		

Tabelle 4-E: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie 00103311 (TOWER) zu Baseline

Charakteristika	00103311 (TOWER)
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 35 Jahre</li> <li>• 35 bis 54 Jahre</li> <li>• 55 bis 64 Jahre</li> <li>• ≥ 65 Jahre</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum; Maximum</li> </ul>
Geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vereinigte Staaten von Amerika</li> <li>• Europa</li> <li>• Restliche Welt</li> </ul>
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Afrikanisch / afroamerikanisch</li> <li>• Gemischte Ethnie</li> <li>• Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner</li> <li>• Andere</li> <li>• Kaukasisch</li> </ul>
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Krankheitsstatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie</li> <li>• Erstes Rezidiv nach erster Remission unter zwölf Monaten</li> <li>• Zweites oder höheres Rezidiv</li> <li>• Rezidiv nach einer alloHSZT (wenn keines der oberen Kriterien zutrifft)</li> <li>• Keine der Kriterien zutreffend</li> </ul>
Vorherige alloHSZT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• &gt; 2</li> </ul>

Charakteristika	00103311 (TOWER)
ECOG Performance Status	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status 0</li> <li>• Status 1</li> <li>• Status 2</li> <li>• Status &gt; 2</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 %</li> <li>• &gt; 5 % bis &lt; 10 %</li> <li>• 10 % bis &lt; 50 %</li> <li>• ≥ 50 %</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>
ALT oder AST > das 3fache der ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> <li>• Unbekannt</li> </ul>
Ausgangswert der ANC (10 <sup>9</sup> /l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum, Maximum</li> </ul>
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum, Maximum</li> </ul>
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median</li> <li>• Minimum, Maximum</li> </ul>
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; g: Gramm; l: Liter; MRD: Minimale Resterkrankung; PS: Performance Status; SD: Standardabweichung; ULN: oberen Grenze des Normalwerts Quelle: (Amgen 2016)	

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurden die Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 eingeschlossen. Da in der Studie 20120216 (ALCANTARA) keine Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben wurden, wurde im vorliegenden Nutzendossier für die Population der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen ≥ 2 TKIs und ohne alternative Behandlungsoption die Studie 00103311 (TOWER) herangezogen. In der RCT 00103311 (TOWER) wurde die Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL untersucht. Die Bewertung erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte.

### **Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studien 20120216 (ALCANTARA), 20160462 und 00103311 (TOWER)**

Eine Übersicht, welche der patientenrelevanten Endpunkte in welcher der Studien verfügbar sind und in welcher Operationalisierung sie zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden ist der Tabelle 4-F zu entnehmen. Die Studie 00103311 (TOWER) nimmt wie bereits oben beschrieben eine Sonderstellung ein und liefert Ergebnisse zu den

patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik und Lebensqualität, welche in der zulassungsbegründenden Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht untersucht wurden. Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte werden nachfolgend begründet.

Tabelle 4-F: Endpunkte zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab

Studienendpunkt	20120216 (ALCANTARA)	20160462	00103311 (TOWER)
Gesamtüberleben	X	X	
Morbidität			
Komplette Remission	X	X	
Rate der alloHSZT	X		
Komplette MRD-Remission	X		
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (EORTC QLQ-C30)			X
Lebensqualität			
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)			X
Sicherheit			
Sicherheitsrelevante Endpunkte	X		
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core30; MRD: Minimale Resterkkrankung Quelle: (Amgen 2016, 2017c, 2018a)			

## **Gesamtüberleben**

### ***Patientenrelevanz***

Der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts Verlängerung des Überlebens (gemäß AM-NutzenV (BMG 2019)). Damit ist der Endpunkt patientenrelevant.

### ***Operationalisierung***

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) war das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt definiert. Es ist operationalisiert als der Zeitraum ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Die Beobachtung der Patienten fand ab dem ersten Tag kontinuierlich statt. Zusätzlich wurde in der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung ca. alle drei Monate das Gesamtüberleben erhoben; wenn der Patient nicht persönlich erschien, auch durch einen telefonischen Kontakt. In der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 war das Gesamtüberleben ebenfalls als sekundärer Endpunkt definiert. Gesamtüberleben wurde in dieser Studie als Zeitraum vom Beginn der Salvage-Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

### ***Validität***

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Vorgaben durchgeführt und von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben. Diese Einschätzung trifft für beide Studien zu.

## **Komplette Remission (CR/CRh)**

### ***Patientenrelevanz***

Das Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) ist das Hauptziel bei der Behandlung von Rezidivpatienten mit B-Vorläufer ALL (DGHO 2020; Gökbuget 2012a; Jain 2015). Der zusammengesetzte Endpunkt Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen ist ein relevanter Endpunkt für eine Beurteilung des Therapieansprechens. Die chemotherapeutische Behandlung einer ALL zielt auf eine Eradikation der leukämisch transformierten Stammzellen und das Erreichen einer CR ab (DGHO 2020; Herold 2016). Eine hohe Rate der CR/CRh durch den therapeutischen Effekt von Blinatumomab geht einher mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Diese Verbesserung des Gesundheitszustandes resultiert aus einer Normalisierung der Blutwerte und kann mit einem Rückgang klinischer Symptome einer r/r Ph+ B-Vorläufer ALL Erkrankung verknüpft werden. Das Erreichen einer CR ist insbesondere im Rezidiv Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben (Gökbuget 2016;

Kantarjian 2010; O'Brien 2008; Oriol 2010) bzw. die Heilung der Erkrankung und Voraussetzung für eine alloHSZT (Brentjens 2013; DGHO 2020; Gökbuget 2012a; Kantarjian 2017). Damit sind dies patientenrelevante Endpunkte.

- Verschwinden der krankheitsbedingten Symptome

Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL leiden aufgrund einer zunehmenden Insuffizienz der Hämatopoese und der Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmark durch die leukämischen Blasten, beispielsweise unter Blutungen infolge von Thrombozytopenie, Beschwerden infolge einer Anämie und erhöhter Infektanfälligkeit infolge von Granulozytopenie (DGHO 2020; Herold 2016; NCI 2019). Die CR ist definiert als ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen und Symptome bei malignen Lymphomen (Cheson 2007). Als Kriterien einer CR gelten gemäß der ALL-Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen (Blasten) unter 5 % im Knochenmark ohne Nachweis von peripheren Blasten und eine Normalisierung des peripheren Blutbildes (NCCN 2020a). Wenn nur eine partielle Erholung des peripheren Blutbildes eintritt (Thrombozyten > 50.000 pro  $\mu\text{l}$  und Granulozyten > 500 pro  $\mu\text{l}$ ), jedoch die Zahl der Blasten im Knochenmark unter 5 % fällt, ist dies definiert als eine CRh. Bei einer CRi mit einem Anteil an Blasten unter 5 %, erreichen die Thrombozyten oder Neutrophilen nicht den Normbereich (Thrombozyten > 100.000 pro  $\mu\text{l}$  oder Granulozyten > 1000 pro  $\mu\text{l}$ ). Bei dieser Kombination der Endpunkte handelt es sich um eine Abstufung der einzelnen Merkmale, jedoch bei allein drei Endpunkten gleichwertig um die relevante Reduktion der Blasten auf  $\leq 5\%$  (Pui 2008; Sebban 1995). Die Berücksichtigung der CRh und CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird. Eine CRh oder CRi geht jedoch ebenso wie eine CR in der Regel mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands einher, da dem morphologisch fassbaren Rückgang der Erkrankung (Blasten im Knochenmark, Regeneration des peripheren Bluts) ein Abnehmen der Fatigue-Symptome, eine Verbesserung des Allgemeinbefindens durch stabilisierte Blutwerte, eine geringere Infektanfälligkeit aber auch insbesondere die Zunahme an Lebensqualität folgt. Des Weiteren ist es für Patienten möglich, nach dem Erzielen einer CRh oder CRi eine CR zu erreichen.

- Prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), des NCCN und der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) ist die CR das Ziel einer Therapie bei der ALL. Das Erreichen einer CR (bzw. CRh oder CRi) ist ein positiver prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben bzw. eine Heilung der Erkrankung (DGHO 2020; Kantarjian 2010; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2020a, 2020b; O'Brien 2008; Saltman 2015; Walter 2010). Folglich hat die CR neben einem hohen prognostischen Wert auch eine direkte Auswirkung auf die Therapieentscheidung (DGHO 2020; Gökbuget 2012a). Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen

Nutzenbewertungen in der Indikation Leukämie zudem vom G-BA bestätigt (G-BA 2017b, 2018a, 2018b, 2019b, 2019c, 2019d, 2020a).

Aufgrund der direkten Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten und der Relevanz in der Therapiesteuerung ist die komplette Remission (CR/CRh/CRi) als patientenrelevanter Endpunkt zu definieren.

### ***Operationalisierung***

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) und in der Studie 20160462 stellt die Rate der kompletten Remission (CR/CRh) den primären Endpunkt dar und beschreibt den Anteil an Patienten, die eine CR oder CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben. Die Rate der kompletten Remission der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde mit der Rate der kompletten Remission der Studie 20160462 mithilfe eines PS-basierten Verfahrens verglichen. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf die Rate der kompletten Remission im Vergleich zur Salvage-Therapie analysiert werden.

Der Endpunkt wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

#### CR:

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $> 100.000$  pro  $\mu\text{l}$  und
  - Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $> 1000$  pro  $\mu\text{l}$

#### CRh:

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $> 50.000$  pro  $\mu\text{l}$  und
  - ANC  $> 500$  pro  $\mu\text{l}$

Zusätzlich wurde der Endpunkt CRi in einer deskriptiven Analyse beschrieben und folgendermaßen operationalisiert:

CRi:

- $\leq 5$  % Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:
  - Thrombozyten  $> 100.000$  pro  $\mu\text{l}$  oder
  - ANC  $> 1000$  pro  $\mu\text{l}$

Alle drei Kriterien enthalten die relevante Reduktion der Blastenzahl im Knochenmark auf einen Anteil von  $\leq 5$  %. Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden den Patienten mit CRh zugeordnet. Wenn die Kriterien für CRi und blastenfreies Knochenmark (definiert als  $\leq 5$  % Blasten im peripheren Blutbild) von Patienten erfüllt wurden, wurden diese Patienten CRi zugeordnet. Damit Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der CR vermieden werden konnten, wurden für die Analyse des Endpunkts Rate der CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen nur die Patienten unter Ausschluss der CRh berücksichtigt.

Die Bewertung des Ansprechens (CR/CRh/CRi) erfolgte auf Basis der Entnahme von Knochenmarkproben und der Überprüfung des peripheren Blutbildes zum Ende jedes Behandlungszyklus. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt.

Zur Bestimmung einer CR wurden in der Studie 20120216 (ALCANTARA) die Blutwerte in der Screeningphase, am Tag 1, Tag 2, Tag 8 und Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase durch das Studienzentrum erhoben. Die Knochenmarksentnahme fand in der Screeningphase, am Ende des Zyklus und bei der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung statt. In der Studie 20160462 wurde die Rate der kompletten Remission nach der jeweiligen Salvage-Therapie erhoben.

**Validität**

Die Definition dieses Endpunkts entspricht den aktuell geltenden Leitlinien (DGHO 2020; NCCN 2020a) und basiert auf hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes. Die Akzeptanz der CR als primären Endpunkt in der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA und U.S. Food and Drug Administration (FDA)) bestätigt deren Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung von Blinatumomab durch den G-BA wird eine CR als wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung gesehen, für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt wird jedoch die Verbindung mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen gefordert (G-BA 2016b). In diesem Dossier werden die Symptome unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt, daher ist die Verbindung von CR mit Symptomen gegeben. Zudem zeigt eine Meta-Analyse, die 24 Publikationen / Studien

mit insgesamt 2.622 Patienten mit r/r ALL einschloss und die die Untersuchung des Gesamtüberlebens sowie der CR-Raten zum Ziel hatte, dass die CR einer der wesentlichen Endpunkte in der Therapie der ALL ist (EMA 2019).

Extramedulläre Läsionen wurden in den Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 nach dem Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007) bewertet. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Alle hämatologischen Untersuchungen des Knochenmarks wurden in einem Referenzlabor überprüft. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit für beide Studien als valide zu betrachten.

## **Rate der alloHSZT**

### ***Patientenrelevanz***

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein (DGHO 2020; Fielding 2011; Forman 2013; NCCN 2020a). Gemäß der aktuellen Leitlinien ist neben der Induktion der CR die anschließende Stammzelltransplantation das Hauptziel in der Behandlung von Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL und ein wesentlicher Bestandteil in der Postremissionstherapie (DGHO 2020; NCCN 2020a). Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine möglichst stabile CR/CRh sowie eine individuelle Nutzen- / Risikoabschätzung des Patienten, die die Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) rechtfertigt. (Forman 2013; Gökbuget 2012a; Gökbuget 2012b; Kompetenznetz Leukämie 2017). Das Erreichen einer CR bildet somit die Grundlage für eine alloHSZT („bridge to transplant“) und damit die erneute Chance auf eine potenzielle Heilung. Daher beschreibt der Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und nach der Behandlung transplantiert wurden, das Ausmaß der Chance auf Heilung der ansonsten häufig zum Tode führenden Erkrankung. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungen von Blinatumomab vom G-BA bestätigt (G-BA 2016a, 2019a).

### ***Operationalisierung***

#### ***Anteil der Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben***

Der Endpunkt beschreibt den Anteil der Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben.

#### ***100-Tage Mortalität nach alloHSZT***

Der unterstützende Endpunkt beschreibt den Anteil der Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht, und in Remission eine alloHSZT ohne zusätzliche antileukämische Medikation erhalten haben und

innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT anhand der Kaplan-Meier (KM)-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht.

### ***Validität***

Die Akzeptanz der Rate der alloHSZT als sekundären Endpunkt in der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bestätigt deren Patientenrelevanz. Die Durchführung einer alloHSZT ist auf Grund der Komplexität der Therapie und des hohen Risikos therapiebedingter Morbidität und auch Mortalität stets eine patientenindividuelle Entscheidung, die nicht vorab für alle Patienten festgelegt werden kann (DAG-KBT 2020). Dennoch ist davon auszugehen, dass die Bewertung der Eignung eines Patienten durch den Prüfarzt anhand allgemein anerkannter Kriterien für den Erhalt einer HSZT wie Patienteneinverständnis, Gesundheitszustand, Alter und Spenderverfügbarkeit erfolgte. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

## **Komplette MRD-Remission**

### ***Patientenrelevanz***

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL (Bergfelt 2015; Brüggemann 2012b; DGHO 2020; Gökbuget 2004; NCCN 2020a). Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zu anderen Ansprechkriterien, wie z. B. der CR, sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da noch eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Brüggemann 2017; Pui 2015; Toubai 2005) und gehört damit zu den Standard-Responsekriterien. Gleichzeitig wird die MRD-Remission gemäß Leitlinien zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (DGHO 2020; Gaipa 2013; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2020a).

Die Bedeutung des MRD-Status wird in zahlreichen Veröffentlichungen zu Studien der GMALL und weiterer Studiengruppen unterstrichen, in denen verschiedene Patientengruppen berücksichtigt wurden. Diese Patientengruppen umfassen u.a. Patienten  $\geq 18$  Jahre mit B-Vorläufer ALL und kompletter hämatologischer Remission, erwachsene Patienten mit r/r Ph- oder Ph+ B-Vorläufer ALL, Patienten mit Ph- B-Vorläufer ALL von 15 bis 60 Jahren, Patienten bis 30 Jahre mit B-Vorläufer ALL oder andere Patientengruppen mit verschiedenen Formen der ALL (Borowitz 2015; Brüggemann 2012b; Gökbuget 2012a; Raff 2007; Ribera 2014; Short 2016; Topp 2012; van Dongen 2015; Zugmaier 2015). Eine MRD-Negativität spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Reduktion des Blastenanteils unter ein definiertes Level, folglich einer Normalisierung des peripheren Blutbildes und einer Heilung der hämatopoetischen Insuffizienz, wider (DGHO 2020). Die MRD-Remission kann

gleichbedeutend als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Damit kommt es zu einer Abnahme von krankheitsspezifischen Symptomen (Cancer.Net 2017; DGHO 2020; EMA 2019; Herold 2016) wie den Fatigue-Symptomen und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine solche Verbesserung des Gesundheitszustandes geht mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hellström-Lindberg 2003) einher und wird mit einer Verlängerung der Lebenszeit assoziiert (Kantarjian 2017; Ravandi 2016; Ribera 2014; Zugmaier 2015). So konnten Gökbuget et al. bestätigen, dass Patienten mit einer MRD-Remission nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenschance hatten (80 % vs. 42 %;  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu Patienten mit molekularem Versagen (Gökbuget 2012a). Somit wird nachgewiesen, dass auch bei ALL-Patienten, die sich in einer kompletten hämatologischen Remission befinden, die MRD-Remission einen wesentlichen prognostischen Faktor bezüglich des Überlebens darstellt (Berry 2017; Kantarjian 2017).

Die komplette MRD-Remission stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die Reduktion der MRD das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt und damit zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten führt.

### ***Operationalisierung***

#### *Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von zwei Behandlungszyklen*

Die MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurde in der Studie 20120216 (ALCANTARA) definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter  $10^{-4}$  (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze  $< 10^{-4}$  wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Die komplette MRD-Remission war erreicht, wenn zusätzlich keine leukämischen Zellen nachgewiesen wurden. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

Proben der Knochenmarksentnahme in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus wurden in einem Zentrallabor untersucht. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam, wurde eine Knochenmarksentnahme alle drei Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt.

### ***Validität***

Die Untersuchung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der GMALL und der Leitlinien der DGHO und NCCN durch die PCR oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2020a). Alle Untersuchungen und Datenerhebungen in der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist für alle in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien als valide zu betrachten.

## Symptomatik

### *Patientenrelevanz*

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgend ist die Morbidität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (IQWiG 2020). Die Symptomatik – als Endpunkt, der Morbidität zuzuordnen – wurde in der Studie 00103311 (TOWER) als patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes, PRO) mithilfe validierter Instrumente erfasst. Da PRO direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten widerspiegeln (EMA 2016), sind sie unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten (G-BA 2012, 2015a, 2015b).

### *Operationalisierung*

Endpunkte zur Symptomatik wurden in der Studie 20120216 (ALCANTARA) und der Studie 20160462 nicht erhoben. In der Studie 00103311 (TOWER) wurde die Symptomatik mithilfe des EORTC QLQ-C30 erfasst.

### *Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen*

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für den Endpunkt Symptomatik werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:

- Fatigue
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerz
- Atemnot
- Insomnie
- Appetitlosigkeit
- Obstipation
- Diarrhö

Die Einzelfragen der Symptomskalen werden mittels einer Vier-Punkteskala bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Gemäß Manual werden die Punktwerte für Symptom- und Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt operationalisiert als Zeitraum zwischen Baseline und Eintreten einer Erhöhung des Punktwertes um  $\geq 10$  Punkte, die gleichbedeutend mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ist.

Die Datenerhebung mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens fand im ersten Zyklus jeweils am Tag 1, Tag 8, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag  $29 \pm 8$  Tage) statt; in den darauf folgenden Zyklen 2 bis 5 wurde der Fragebogen am Tag 1, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag  $29 \pm 8$  Tage) ausgefüllt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem gleichen Fragebogen wie zur Symptomerhebung abgedeckt. Der Patient beantwortete den Fragebogen vor den klinischen Untersuchungen oder bevor er mit Blinatumomab oder Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurde. Patienten, die den Fragebogen in den erhältlichen Sprachen nicht lesen konnten, wurden von der Erhebung befreit.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 wurden definiert als die Anzahl der Patienten im Full-Analysis-Set (FAS), die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten zwei Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patienten. Die Rücklaufquoten wurden für den jeweiligen Behandlungsarm sowie die jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 detailliert berechnet.

### ***Validität***

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist eines der am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Die Validität des EORTC QLQ-C30 ist im AMNOG Verfahren anerkannt und fußt auf einer umfassenden Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität des Fragebogens (EMA 2016; G-BA 2012, 2013a, 2017b; IQWiG 2013; van Dongen-Leunis 2016). Der als klinisch relevant angesehene Schwellenwert im Sinne einer Minimally Important Difference (MID) von  $\geq 10$  Punkten wurde spezifisch für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen abgeleitet (Cocks 2011; Fung 2013; King 1996; Osoba 1998) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013a) sowie in klinischen Studien herangezogen (Aaronson 1993; Mehta 2012).

### **Lebensqualität**

#### ***Patientenrelevanz***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine direkt patientenrelevante Zielgröße (G-BA 2020b). Die Lebensqualität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) mittels dem vorab beschriebenen EORTC QLQ-C30 Fragebogen erfasst. Da sich darin direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast und Lebensqualität des Patienten widerspiegeln (Bullinger 2006), sind die Ergebnisse unmittelbar als patientenrelevante Endpunkte zu betrachten.

#### ***Operationalisierung***

Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der Studie 00103311 (TOWER) mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

*Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität*

Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeine Gesundheitszustand / Lebensqualität und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen:

- Körperliche Funktion
- Kognitive Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Rollenfunktion
- Finanzielle Schwierigkeiten

Die Einzelfragen zum allgemeinen Gesundheitszustand / Lebensqualität wurden mittels einer Sieben-Punkteskala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Antworten zu den Funktionsskalen wurden mittels einer Vier-Punkteskala bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Punktwerte wurden für die Analyse von 0 bis 100 Punkte transformiert.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patienten und Eintreten einer Erhöhung der Punktwerte um  $\geq 10$  Punkte. Die Untersuchungszeitpunkte sowie die Rücklaufquoten im EORTC QLQ-C30 wurden analog zur Symptomatik erhoben.

**Validität**

Wie bereits unter dem Endpunkt Symptomatik erörtert wurde, ist der EORTC QLQ-C30 Fragebogen als etabliertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten durch den G-BA anerkannt (EMA 2016; G-BA 2012, 2013b; IQWiG 2013) und ist somit als valide zu betrachten. Der verwendete klinisch relevante Schwellenwert im Sinne einer MID von  $\geq 10$  Punkten wurde spezifisch für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 abgeleitet (Cocks 2011; Osoba 1998) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2012, 2013a) sowie in klinischen Studien herangezogen (Aaronson 1993; Mehta 2012).

## Sicherheitsrelevante Endpunkte

### *Patientenrelevanz*

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (BMG 2019; G-BA 2020b).

### *Operationalisierung*

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden die UE mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Version 19.1 kodiert und in ihrem Schweregrad entsprechend der CTCAE Version 4.0 klassifiziert. Als UE nach Therapiebeginn („treatment emergent“) wurden UE bezeichnet, die im Zeitraum ab der ersten Dosierung von Blinatumomab bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) aufgetreten sind. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die abhängig von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet. Gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage wurden Auswertungen zu den UE Gesamtraten zusätzlich ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen durchgeführt. Abnorme Laborwerte ohne signifikant klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Veränderte sich der Schweregrad des UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad auf dem Adverse Event Summary Case Report Form (CRF) registriert. Darüber hinaus wurden auch therapiebedingte UE erfasst, für die ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab gesehen wurde. Die im Nutzendossier eingeschlossenen UE von besonderem Interesse waren a-priori definiert und werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.7 dargestellt.

### *Validität*

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden in allen Studien von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden in ihrem Schweregrad entsprechend der jeweiligen CTCAE Versionen eingestuft. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (Kompetenznetz Leukämie 2015). Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und

methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen nicht gegeben sind.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Es wurden im vorliegenden Dossier keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Abschnitt 1.3 Orphan Drugs)) keine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen erforderlich. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

## **Methodik des PS-adjustierten Vergleichs auf der Basis der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462**

### ***Ziele und Hintergrund des PS-basierten Verfahrens***

Bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie. Um den Behandlungseffekt von Blinatumomab im Verhältnis zur Salvage-Therapie für die Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission (CR/CRh) bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption analysieren zu können, wurde ein historischer Vergleich mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 durchgeführt. Zur Adjustierung für potenzielle Confounder wurde ein PS-basiertes Verfahren verwendet.

Mit dem Ansatz des PS-basierten Verfahrens kann der Effekt der Randomisierung nachgeahmt werden, indem behandelte Patienten über wichtige Kovariaten an die unbehandelten Patienten angeglichen werden. Die Kovariaten bestimmen dabei den PS eines Patienten (Wahrscheinlichkeit, mit der ein Patient die Intervention, d. h. Blinatumomab, erhält) sowie die Wahrscheinlichkeit, eine bestimmte Vergleichstherapie zu erhalten (Kuss 2016). Somit bietet das PS-basierte Verfahren einen statistischen Ansatz, nicht-randomisierte Vergleiche für Confounder zu adjustieren (Levenson 2013; Yue 2007). Ein Matching auf Basis der PS (Propensity Score Matching, PSM) konnte aufgrund der geringen Patientenzahl (N = 45) in der Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht durchgeführt werden.

Mit der Studie 20160462 liegt eine nicht-interventionelle retrospektive Analyse vor, in der die Endpunkte Gesamtüberleben sowie komplette Remission (CR/CRh) bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv evaluiert werden, wobei die Patienten innerhalb europäischer Studiengruppen eine Salvage-Therapie erhalten haben. Die Daten der europäischen Studiengruppen wurden gefiltert, um eine Anpassung an die primären Einschlusskriterien der Studie 20120216 (ALCANTARA) zu erreichen, um somit eine historische Kontrollgruppe für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie 20120216 (ALCANTARA) zu generieren. Dabei wurden nur Patienten aus der Studie 20160462 eingeschlossen, die nach mindestens einer TKI-Behandlung der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) rezidiert / refraktär oder intolerant gegenüber einer TKI der zweiten Generation und Imatinib-Mesylat waren.

Durch die Anwendung des PS-basierten Verfahrens können die wesentlichen prognostischen Faktoren für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption kontrolliert werden. Das PS-basierte Verfahren wurde angewendet, um die Patienten der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) an die mit Blinatumomab behandelten Patienten (20120216 (ALCANTARA)) in Bezug auf klinisch relevante Faktoren anzugleichen. Diese Adjustierung erlaubt es, den Einfluss von Confoundern zu minimieren und validere statistische Schlussfolgerungen zu treffen (Rosenbaum 1983).

Die Methodik des PS-basierten Verfahrens für die Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 ist in Abbildung 4-1 dargestellt und wird im Folgenden erläutert.

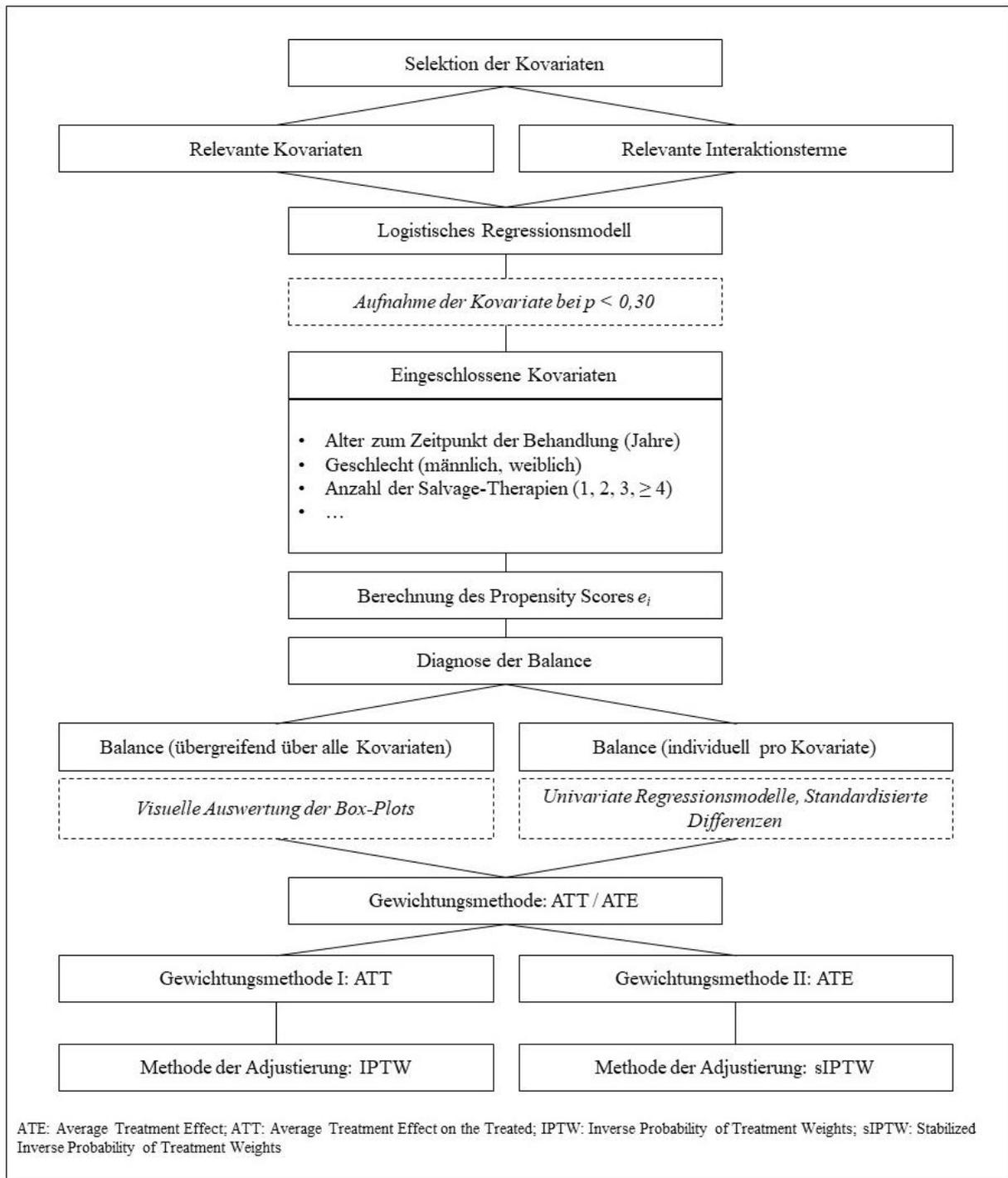


Abbildung 4-1: Übersicht zu der Methodik des PS-basierten Verfahrens

### ***Selektion der Kovariaten für das PS-Modell***

Im ersten Schritt des PS-basierten Verfahrens steht die Selektion wichtiger Patientenmerkmale, sog. Kovariaten, die in das Modell einfließen und anhand derer ein PS für jeden Patienten berechnet werden kann. Für das methodische Vorgehen bei der Selektion jener Kovariaten existieren dabei unterschiedliche Ansätze (Brookhart 2006; Cuong 2013).

Für das in diesem Dossier dargestellte PS-Modell wurden die Kovariaten anhand ihres prognostischen Potenzials ausgewählt. Anschließend wurden die Kovariaten sowie die zweifachen Interaktionsterme (Abhängigkeit zweier Kovariaten untereinander, bspw. Rauchen und Geschlecht (vgl. (Green 2014)) in ein logistisches Regressionsmodell übertragen, welches die Behandlung mit Blinatumomab als binären Endpunkt (ja / nein) liefert. Mit Hilfe eines schrittweisen Algorithmus zur Selektion der Variablen wurden die relevantesten Kovariaten für das PS-Modell ausgewählt. Dabei wurde ein p-Wert von  $p < 0,30$  als Grenzwert angenommen, bei dem die Kovariaten für das Modell berücksichtigt wurden (vgl. Abbildung 4-1).

Folgende Kovariaten wurden in das PS-Modell eingeschlossen:

- Alter zum Zeitpunkt der Behandlung für die r/r Erkrankung
- Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Dauer zwischen der letzten Behandlung und Erstdiagnose (Monate)
- Region (USA, Europa)
  - Diese Kovariate war im SAP spezifiziert, konnte jedoch aufgrund von fehlenden Patienten aus den USA in der Kontrollgruppe nicht in das Modell eingeschlossen werden.
- Vorherige hämatopoetische Stammzelltransplantationen (ja, nein)
- Anzahl der Salvage-Therapien (0, 1, 2, 3 und  $\geq 4$ )
- Keine vorherige Salvage-Therapie (ja, nein)

### ***Bewertung der Balance zwischen den beiden Behandlungsgruppen im PS-Modell***

Nach der Bestimmung des PS pro Patient wurde die Ausgewogenheit zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Blinatumomab vs. Salvage-Therapie), die sog. Balance, mit Hilfe von Box-Plots bewertet. Dabei wurde die Balance übergreifend über alle Kovariaten als hinreichend erachtet, wenn sich mindestens 25 % der historischen Daten (20160462) mit dem inneren 95 % Perzentil der Blinatumomab-Daten (20120216 (ALCANTARA)) überschneiden. Ist dies zutreffend, kann von einer Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden (vgl. Abbildung 4-1).

Für die Bewertung der individuellen Balance der einzelnen Kovariaten wurden zwei Methoden angewendet, um die Balance zwischen den Daten vor und nach der Adjustierung des PS-Modells sicherzustellen (vgl. Abbildung 4-1).

- *Univariate Regressionsmodelle*: Bei den univariaten Regressionsmodellen wurde die Baseline Kovariate als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe als unabhängige Variable definiert. Für kategoriale Faktoren wurde ein logistisches Regressionsmodell mit robuster Varianzschätzung angewendet, während für kontinuierliche Variablen ein generalisiertes lineares Modell mit robuster Varianzschätzung verwendet wurde. Die Entscheidung, ob eine angemessene Balance erreicht worden ist, wurde anhand der Höhe der univariaten p-Werte nach der Adjustierung (siehe nachfolgender Abschnitt) entschieden. Dabei wurden die Kovariaten als balanciert erachtet, sofern die univariaten p-Werte des Regressionsmodells größer und nicht signifikant waren nach der Adjustierung.
- *Standardisierte Differenzen*: Durch die Anwendung von standardisierten Differenzen kann die Balance der individuellen Kovariaten sichergestellt werden, ohne dass die Balance von der Stichprobengröße abhängig ist. Dabei wurden die Kovariaten bei einer standardisierten Differenz  $< 0,20$  als balanciert erachtet.

### **Methoden zur Adjustierung des PS-Modells**

Zur Adjustierung des PS-Modells wurde die Methode der Inverse Probability of Treatment Weights (IPTW) verwendet. Diese Methode garantiert eine Reihe von Vorteilen bei der Auswertung des PS der Patienten. So ermöglicht die IPTW Methode bspw. eine Vergleichbarkeit von behandelten und unbehandelten Patienten, lässt eine Beurteilung der Balanciertheit der Merkmale im Auswertungsdatensatz zu und ähnelt in der Vorgehensweise dem einer RCT (Kuss 2016). Diese Vorteile sprechen dafür, das PS-basierte Verfahren in Verbindung mit der IPTW Methode zur Schätzung des relativen Effekts der Behandlung bei Time-to-Event Endpunkten (z. B. Gesamtüberleben) anzuwenden (Austin 2013).

Bei der IPTW Methode kommen zwei unterschiedliche Gewichtungen zur Abschätzung der Effekte zur Anwendung, die im Rahmen der vorliegenden Analyse im SAP des PS-basierten Verfahrens als Haupt- und Sensitivitätsanalyse präspezifiziert wurden. Jene Effekte können mit Hilfe des Average Treatment Effect for the Treated (ATT) oder anhand des Average Treatment Effect (ATE) berechnet werden.

- *ATT*: Der ATT ist definiert als der durchschnittliche Effekt der Behandlung bei den Patienten, die letztendlich die Behandlung erhalten haben (Austin 2011). Das bedeutet, dass Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (20120216 (ALCANTARA)), die gleiche Gewichtung erhielten, während Patienten, die mit einer Salvage-Therapie behandelt wurden (20160462), eine größere Gewichtung erhielten. Bei der ATT-Methode berechnet sich das Gewicht  $w_i$  dabei wie folgt:

$$w_i = Z_i + \frac{e_i(1-Z_i)}{(1-e_i)},$$

wobei  $Z_i$  entweder den Wert 1 (Patient behandelt mit Blinatumomab) oder 0 (Patient unbehandelt) annehmen kann und  $e_i$  den PS des Patienten  $i$  darstellt.

- *ATE*: Der ATE ist definiert als der durchschnittliche Effekt auf der Populationsebene, mit dem eine Gesamtpopulation von unbehandelt auf behandelt gesetzt wird (Austin 2011; Imbens 2004). Das bedeutet, dass im Gegensatz zur ATT Methode bei der ATE Methode die Gewichtung der Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (20120216 (ALCANTARA)), unterschiedlich ausfallen kann. Bei der ATE-Methode berechnet sich das Gewicht  $w_i$  dabei wie folgt:

$$w_i = \frac{Z_i}{e_i} + \frac{(1-Z_i)}{(1-e_i)}.$$

Grundsätzlich stimmen in einer RCT die Effekte von ATT und ATE überein, da sich aufgrund der Randomisierung die behandelte Population größtenteils nicht von der Gesamtpopulation unterscheidet (Austin 2011). Da dies für einen Vergleich anhand von PS-basierten Verfahren nicht zwangsweise zutreffend ist, ist die Entscheidung für die Verwendung von der ATT- bzw. ATE-Gewichtung an dem Forschungskontext zu orientieren (Austin 2011). Vor dem Hintergrund, dass die retrospektive Kohortenstudie (20160462) zum Zweck durchgeführt wurde, einen Vergleich für die Ergebnisse der einarmigen Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA) zu erzeugen, wird die Gewichtung nach ATT für die Nutzenbewertung als geeigneter erachtet, verglichen mit der Gewichtung nach ATE. Aufgrund der Vollständigkeit sowie zum Zweck der Transparenz sind im vorliegenden Dossier die Ergebnisse beider Gewichtungsmethoden präsentiert, wobei die ATT die primäre Analyse und die ATE die Sensitivitätsanalyse zur Prüfung der Robustheit darstellen.

Um für eine potenzielle Instabilität zu adjustieren, die durch sehr große Gewichte  $w_i$  verursacht wird, kam bei der Gewichtung mittels ATE die stabilisierte IPTW (stabilized Inverse Probability of Treatment Weights, sIPTW) Methode zum Einsatz, wobei die IPTW mit der marginalen Wahrscheinlichkeit, die tatsächliche Behandlung zu erhalten, multipliziert wird (Cole 2004):

$$sw_{j,k} = w_i \frac{n_k}{\sum_{k=1}^2 n_k}.$$

Dabei stellt  $sw_{j,k}$  das sIPTW für den Patienten  $j$  von der Behandlung  $k$  dar, während  $n_k$  die Stichprobengröße für die Behandlung  $k$  ausdrückt.

Zum Zweck der Korrektur von potenziellen Ausreißern war bei der Gewichtung mittels ATE zudem eine Trimmung der sIPTW (sIPTWt) Gewichtung und bei der Gewichtung mittels ATT eine Trimmung der IPTW (IPTWt) geplant (Lee 2011). Da jedoch keine Ausreißer auftraten, wurde die Trimmung der sIPTW respektive IPTW nicht durchgeführt. Eine Stabilisierung der IPTW kam bei der Gewichtung mittels ATT nicht zum Einsatz.

***Analyseset, Endpunkte und Effektschätzer des PS-Modells***

Die Analyse bezog sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS des PS-Modells umfasste alle Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) und Patienten des FAS der Studie 20160462, die die primären Einschlusskriterien aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) erfüllten. Mit dem PS-Modell wurden die Endpunkte Gesamtüberleben sowie komplette Remission (CR/CRh) ausgewertet. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

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

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
00103311 (TOWER) (NCT02013167)	nein	ja	abgeschlossen <sup>a</sup>	24 Monate <sup>b</sup>  <u>Datenschnitte:</u> 04.01.2016 14.03.2017	Blinatumomab, eine von vier möglichen Salvage-Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes
20120215 (NCT02393859)	nein	ja	laufend	84 Monate	Blinatumomab, Chemotherapie(n)

a: Die Studie 00103311 (TOWER) wird im Rahmen eines Evidenztransfers für die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 20120215 (ALCANTARA) nicht erfasst (vgl. Abschnitt 4.3.2.3).

b: Die Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.

Quelle: (Amgen 2020a, 2020b)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-1 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
00103311 (TOWER) <sup>a</sup> (NCT02013167)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-215 (NCT02393859)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
a: Die Studie 00103311 (TOWER) wird im Rahmen eines Evidenztransfers für die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst (vgl. Abschnitt 4.3.2.3).	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

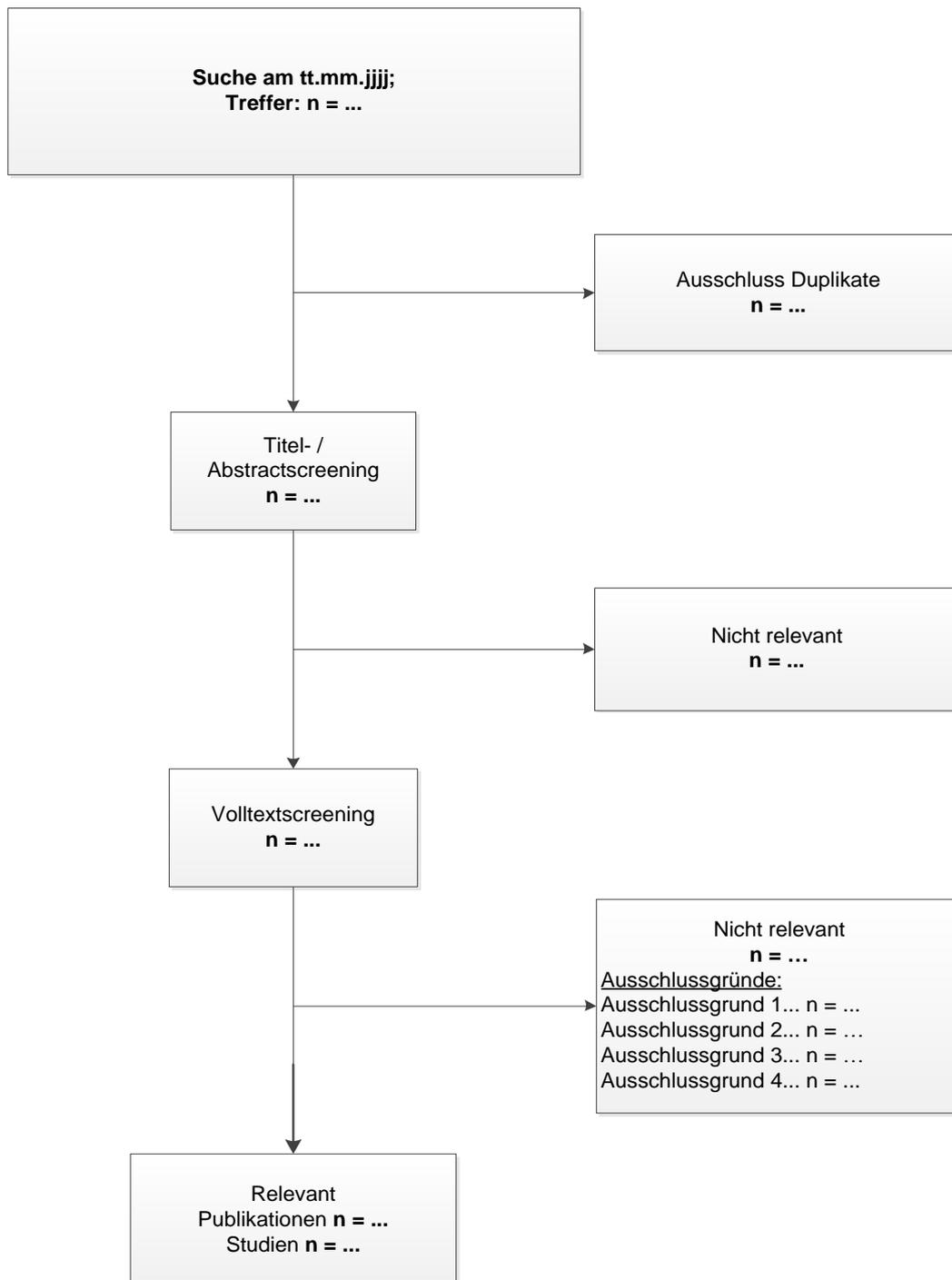


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

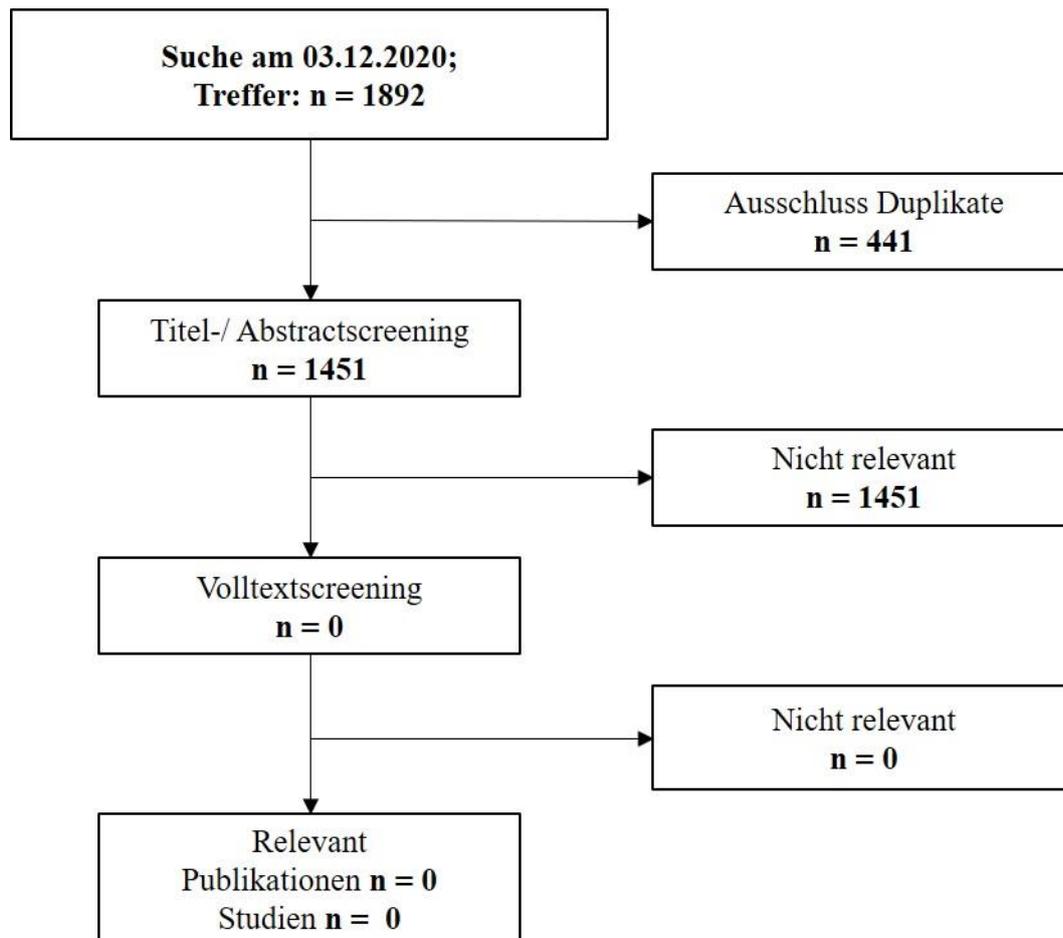


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 03.12.2020 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab insgesamt 1892 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) konnten keine relevanten RCT identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue*

Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Information in Tabelle 4-3 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020. Es konnten keine relevanten RCT aus der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und Search Portal der WHO sowie im Clinical Data Suchportal der EMA und im AMIce-Öffentlicher Teil identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
00103311 (TOWER) <sup>b</sup> (NCT02013167)	<p>Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289) (Amgen 2017a) G-BA Nutzenbewertung (D-289) (G-BA 2017a)</p> <p>Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) (Amgen 2019a) G-BA Nutzenbewertung (A13-35) (G-BA 2019a)</p> <p>Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201) (Amgen 2015a)</p> <p>Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) (Amgen 2019b)</p>	ja	nein	nein
<p>a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>b: Die Studie 00103311 (TOWER) wird im Rahmen eines Evidenztransfers für die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen <math>\geq 2</math> TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst (vgl. Abschnitt 4.3.2.3).</p>				

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

Die Information in Tabelle 4-4 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
00103311 (TOWER) <sup>e</sup> (NCT02013167)	nein	ja	nein	ja (Amgen 2016, 2017b)	nein	ja (Amgen 2015a, 2017a, 2019a, 2019b; G-BA 2017a, 2019a; Kantarjian 2017; Topp 2018)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
e: Die Studie 00103311 (TOWER) wird im Rahmen eines Evidenztransfers für die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst (vgl. Abschnitt 4.3.2.3).						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
00103311 (TOWER)	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie	Erwachsene mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL	Blinatumomab (N = 271)  Salvage- Chemotherapie(n) im Vergleichsarm (N = 134)	<u>Screening / Prä- randomisierung:</u> Bis zu drei Wochen  <u>Behandlung:</u> Ein bis fünf Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit  <u>Sicherheitsnach- beobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab  <u>Langzeit-Nachbeobach- tungsphase:</u> Alle drei Monate (± zwei Wochen) bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines Ereignisses <sup>a</sup>  <u>Datenschnitte:</u> 04.01.2016 14.03.2017	Asien, Australien, Europa, Latein- amerika und Nordamerika  01/2014 – 01/2016 <sup>b</sup>	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Gesamtüberleben  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Rate der CR/CRh/CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen • EFS • MRD-Remission • Dauer ab Baseline bis zur Abnahme des allgemeinen Gesund- heitszustands und der Lebensqualität um zehn Punkte, anhand des EORTC QLQ-C30 oder des EFS • Sicherheitsrelevante Endpunkte

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						<u>Explorativer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALLSS-Score zur Erfassung der indikationsspezifischen Symptomlast zu bestimmten Zeitpunkten</li> </ul>
<p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ALLSS: Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ; r/r: rezidiert oder refraktär</p> <p>a: Die Sicherheitsnachbeobachtung fand statt bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.</p> <p>b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blinatumomab	Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
00103311 (TOWER)	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage Initialdosis: 9 µg/Tag als Dauerinfusion für die ersten sieben Tage Folgedosen: 28 µg/Tag als Dauerinfusion für alle weiteren Tage	Eine von vier möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLAG ± Anthracyclin basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5. Dosisanpassung bei Patienten &gt; 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5).</li> <li>• HiDAC basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m<sup>2</sup>/Tag ± Anthracycline und / oder in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>• High-dose Methotrexat (HDMTX) basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m<sup>2</sup> bis 3 g/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Präparaten, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>• Clofarabin oder Clofarabin basierte Therapie. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage anzuwenden. Clofarabin basierte Therapie: Clofarabin ≥ 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag bis zu fünf Tage.</li> </ul>	<p><u>Vorbehandlung:</u> Blinatumomab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus. Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil ≥ 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl).</li> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien.</li> </ul> <p>Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Zehn Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien.</li> </ul> <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Fieber erhalten Paracetamol oder Dexamethason. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind, konnte Pethidin mit einem Antiemetikum eingesetzt werden.</li> <li>• Patienten sollten aufgrund der hohen Tumorlast eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustandes erhalten.</li> <li>• Patienten mit einer alloHSZT und einer GvHD mussten entsprechend der nationalen Guidelines eine fungizide Prophylaxe erhalten.</li> </ul>

Studie	Blinatumomab	Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-Therapie mit Kortikoiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt.</li> </ul>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; FLAG: Fludarabin + Cytarabin + granulozytenstimulierender Faktor; g: Gramm; GvHD: Graft-versus-Host-Disease; HiDAC: High-dose Cytarabin; i.v.: intravenös; m<sup>2</sup>: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; MTX: Methotrexat; PEG: Polyethylenglykol; ZNS: Zentralnervensystem</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 00103311 (TOWER) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Blinatumomab (N = 271)	Salvage- Chemotherapie(n) (N = 134)	Gesamt (N = 405)
<b>Studie 00103311 (TOWER)</b>			
<i>Demografische Charakteristika</i>			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	162 (59,8)	77 (57,5)	239 (59,0)
Weiblich	109 (40,2)	57 (42,5)	166 (41,0)
Altersgruppen, n (%)			
< 35 Jahre	124 (45,8)	60 (44,8)	184 (45,4)
35 bis 54 Jahre	80 (29,5)	33 (24,6)	113 (27,9)
55 bis 64 Jahre	34 (12,5)	26 (19,4)	60 (14,8)
≥ 65 Jahre	33 (12,2)	15 (11,2)	48 (11,9)
Alter (Jahre)			
Median	37,0	37,0	37,0
Minimum; Maximum	18; 80	18; 78	18; 80
Geografische Region, n (%)			
Region 1: Vereinigte Staaten von Amerika	31 (11,4)	15 (11,2)	46 (11,4)
Region 2: Europa	180 (66,4)	85 (63,4)	265 (65,4)
Region 3: Restliche Welt	60 (22,1)	34 (25,4)	94 (23,2)
Ethnie, n (%)			
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen	4 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatisch	19 (7,0)	9 (6,7)	28 (6,9)
Afrikanisch / afroamerikanisch	5 (1,8)	3 (2,2)	8 (2,0)
Gemischte Ethnie	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Andere	12 (4,4)	8 (6,0)	20 (4,9)
Kaukasisch	228 (84,1)	112 (83,6)	340 (84,0)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien)			
Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie	115 (42,4)	54 (40,3)	169 (41,7)
Erstes Rezidiv nach erster Remission unter zwölf Monaten	76 (28,0)	37 (27,6)	113 (27,9)
Zweites oder höheres Rezidiv	32 (11,8)	16 (11,9)	48 (11,9)
Rezidiv nach einer alloHSZT (wenn keines der oberen Kriterien zutrifft)	46 (17,0)	27 (20,1)	73 (18,0)
Keine der Kriterien zutreffend	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Vorherige alloHSZT			
Ja	94 (34,7)	46 (34,3)	140 (34,6)
Nein	176 (64,9)	87 (64,9)	263 (64,9)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)

<b>Charakteristika</b>	<b>Blinatumomab (N = 271)</b>	<b>Salvage- Chemotherapie(n) (N = 134)</b>	<b>Gesamt (N = 405)</b>
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien, n (%)			
0	114 (42,1)	65 (48,5)	179 (44,2)
1	91 (33,6)	43 (32,1)	134 (33,1)
2	45 (16,6)	16 (11,9)	61 (15,1)
3	14 (5,2)	5 (3,7)	19 (4,7)
> 3	7 (2,6)	5 (3,7)	12 (3,0)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	96 (35,4)	52 (38,8)	148 (36,5)
1	134 (49,4)	61 (45,5)	195 (48,1)
2	41 (15,1)	20 (14,9)	61 (15,1)
> 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,2)
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)			
≤ 5 %	10 (3,7)	8 (6,0)	18 (4,4)
> 5 % bis < 10 %	11 (4,1)	9 (6,7)	20 (4,9)
10 % bis < 50 %	52 (19,2)	19 (14,2)	71 (17,5)
≥ 50 %	170 (62,7)	93 (69,4)	263 (64,9)
Unbekannt	28 (10,3)	5 (3,7)	33 (8,1)
ALT oder AST > das 3fache der ULN			
Ja	35 (12,9)	11 (8,2)	46 (11,4)
Nein	232 (85,6)	121 (90,3)	353 (87,2)
Unbekannt	4 (1,5)	2 (1,5)	6 (1,5)
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l)			
Median	3,03	3,52	3,19
Minimum; Maximum	0,03; 155,84	0,10; 130,86	0,03; 155,84
Ausgangswert der ANC (10 <sup>9</sup> /l)			
Median	1,2	1,5	1,4
Minimum; Maximum	0; 18	0; 20	0; 20
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 <sup>9</sup> /l)			
Median	49,0	52,0	51,0
Minimum; Maximum	2; 454	6; 580	2; 580
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	95,0	99,0	96,0
Minimum; Maximum	48; 167	64; 144	48; 167
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; g: Gramm; l: Liter; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS) der Studie 00103310 (TOWER); ULN: oberen Grenze des Normalwerts</p> <p>Quelle: (Amgen 2016)</p>			

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studie 00103311 (TOWER)**

Bei der Studie 00103311 (TOWER) handelt es sich um eine RCT, in der die Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph-B-Vorläufer ALL untersucht wurde. Auch wenn die in der Studie 00103311 (TOWER) untersuchte Patientenpopulation vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweicht, so sind ihre Ergebnisse dennoch auf die zu betrachtende erwachsene Patientenpopulation mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption übertragbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst. Weitere Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden für die Studie 00103311 (TOWER) nicht dargestellt, da hierzu Ergebnisse aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) für die zu betrachtende Patientenpopulation vorliegen.

Die Studie 00103311 (TOWER) war Grundlage der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer ALL (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289).

Die Studie 00103311 (TOWER) ist eine internationale (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika), multizentrische (101 Studienzentren) randomisierte kontrollierte offene Phase III Studie. Nach einer Empfehlung des externen unabhängigen DMC vom 28.01.2016 wurde die Studie frühzeitig aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Von der Gesamtzahl der zu beobachtenden Todesfälle wurden bis dato 75 % beobachtet. Der vorab bestimmte, kritische Schwellenwert (p-Wert) zum frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit einer Therapie in Höhe von 0,0183 wurde zu diesem Zeitpunkt mit einem p-Wert von 0,011 unterschritten. Der Datenschnitt erfolgte dementsprechend zum 04.01.2016. Die Daten wurden in einem direkten Vergleich, genauer in einer zweiarmigen offenen Studie erhoben. Insgesamt wurden 405 Patienten randomisiert. Die Patienten wurden dazu in einem Verhältnis von 2 : 1 den beiden Behandlungsarmen, zum einen Blinatumomab (FAS: N = 271) und zum anderen Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm (FAS: N = 134) zugeordnet.

Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (Amgen 2020c) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage verabreicht mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall pro Induktions- oder Konsolidierungszyklus. Nach maximal zwei Induktionszyklen, falls eine CR oder CRh erreicht wurde, konnte die Induktionsphase in der Studie durch drei Konsolidierungszyklen und ggf. weiteren Erhaltungszyklen fortgesetzt werden. Im ersten Zyklus betrug die Initialdosis an den ersten sieben Behandlungstagen 9 µg pro Tag. An den weiteren Behandlungstagen wurde auf die tägliche Zieldosis von 28 µg am Tag erhöht. Die Anwendung erfolgte im ersten Zyklus mindestens neun Tage und in jedem weiteren Zyklus mindestens zwei Tage im stationären Umfeld. Die weiteren Behandlungstage konnten im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden.

Bei den Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm oblag es dem Prüfarzt, eine von vier verschiedenen Chemotherapien, unter anderem in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie bei einem Patienten mit Ph- r/r ALL, auszuwählen. Das Therapieregime fand in Abhängigkeit der gewählten Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm statt.

Primärer Endpunkt der Studie Studie 00103311 (TOWER) war das Gesamtüberleben, das in der primären Wirksamkeitsanalyse zum Datenschnitt am 14.01.2016 mit 405 Patienten im FAS ausgewertet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Studie aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Sekundäre Endpunkte waren CR, CRh oder CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, MRD-Remission sowie das ereignisfreie Überleben und sicherheitsrelevante Endpunkte. Darüber hinaus wurden Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die letzte Nachbeobachtung des letzten Patienten erfolgte am 14.03.2017. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität herangezogen. Die Analyse dieser Endpunkte erfolgte am 01.02.2017.

Die in der Studie 00103311 (TOWER) dokumentierten Parameter wurden ausgewertet und anhand dieser Parameter mit validen statistischen Methoden zwischen Blinatumomab und Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm verglichen. Eine Beschreibung der Studie ist im Anhang 4-E dargestellt.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie 00103311 (TOWER) wurde in Anlehnung an nationale (DGHO) und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von zwölf Studienzentren in Deutschland mit einem Anteil von 10,1 % der Patienten in beiden Vergleichsarmen, dem zweithöchsten Anteil nach Italien (11,1 %). Ebenso lag der Prozentsatz aller Patienten, die kaukasischer Abstammung waren, mit 84,0 % im FAS am höchsten. Ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie 00103311 (TOWER) wurde in Europa behandelt mit einem Gesamtanteil von 65,4 % der Patienten im FAS.

Zusammenfassend ist die Studie 00103311 (TOWER) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und geeignet, den Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität zu beurteilen – auch

im hier vorliegenden Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
00103311 (TOWER)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 00103311 (TOWER) wird als niedrig eingestuft. Sie entspricht nach der in der VerFO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da die betrachteten Endpunkte hinsichtlich ihres Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch die behandelnde Person noch durch den Patienten zu erwarten ist. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

In der randomisierten kontrollierten Studie 00103311 (TOWER) wurde die Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph-B-Vorläufer ALL untersucht. Auch wenn die in der Studie 00103311 (TOWER) untersuchte Patientenpopulation vom vorliegenden Anwendungsgebiet abweicht, so sind ihre Ergebnisse dennoch auf die zu betrachtende erwachsene Patientenpopulation mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption übertragbar. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst. Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.5 und Abschnitt 4.3.2.3.3.6 dargestellt. Weitere Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden für die Studie 00103311 (TOWER) nicht dargestellt, da hierzu Ergebnisse aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) für die zu betrachtende Patientenpopulation vorliegen.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. <sup>16</sup>

<sup>16</sup> unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4 -14 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-15: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p = 0,345	p = 0,321	<b>p = 0,003</b>	<b>p = 0,041</b>	p = 0,981	p = 0,212
<Studie 2>	p = 0,634	p = 0,212	<b>p &lt; 0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-16: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
00103311 (TOWER) <sup>a</sup> (NCT02013167)	nein	ja (Amgen 2016, 2017b)	ja (Amgen 2015a, 2017a, 2019a, 2019b; G-BA 2017a, 2019a; Kantarjian 2017; Topp 2018)
a: Die Studie 00103311 (TOWER) wird im Rahmen eines Evidenztransfers für die Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst (vgl. Abschnitt 4.3.2.3).			

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige*

**Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

#### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
20120148 (NCT02010931)	nein	ja	abgeschlossen	nicht zutreffend <sup>a</sup>	Chemo-therapie(n)
20120216 (ALCANTARA) (NCT02000427)	ja	ja	abgeschlossen	72 Monate <u>Datenschnitte:</u> 20.05.2015 06.01.2017	Blinatumomab
20160462	nein	ja	abgeschlossen	nicht zutreffend <sup>b</sup>	Salvage-Therapie
20130320 (RIALTO) (NCT02187354)	nein	ja	abgeschlossen	67 Monate	Blinatumomab
MT103-202 (NCT00560794)	nein	ja	abgeschlossen	24 Monate	Blinatumomab
MT103-203 (BLAST) (NCT01207388)	nein	ja	abgeschlossen	98 Monate	Blinatumomab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MT103-205 (NCT01471782)	nein	ja	abgeschlossen	52 Monate	Blinatumomab
MT103-206 (NCT01209286)	nein	ja	abgeschlossen	25 Monate	Blinatumomab
MT103-211 (NCT01466179)	nein	ja	abgeschlossen	22 Monate	Blinatumomab
20130265 (NCT02412306)	nein	ja	abgeschlossen	49 Monate	Blinatumomab
20130316 (NCT03476239)	nein	ja	laufend	37 Monate	Blinatumomab
<p>a: Die Studie 20120148 untersuchte Daten zwischen 2000 und 2013 aus bestehenden klinischen Datenbanken in Europa und Russland.</p> <p>b: Bei der Studie 20160462 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der Daten zwischen 2000 und 2017 aus bestehenden klinischen Datenbanken in Spanien und Italien analysiert wurden.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a)</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information in Tabelle 4-26 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
20120148 (NCT02010931)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
20130320 (RIALTO) (NCT02187354)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-202 (NCT00560794)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-203 (BLAST) (NCT01207388)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-205 (NCT01471782)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-206 (NCT01209286)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
MT103-211 (NCT01466179)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
20130265 (NCT02412306)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
20130316 (NCT03476239)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

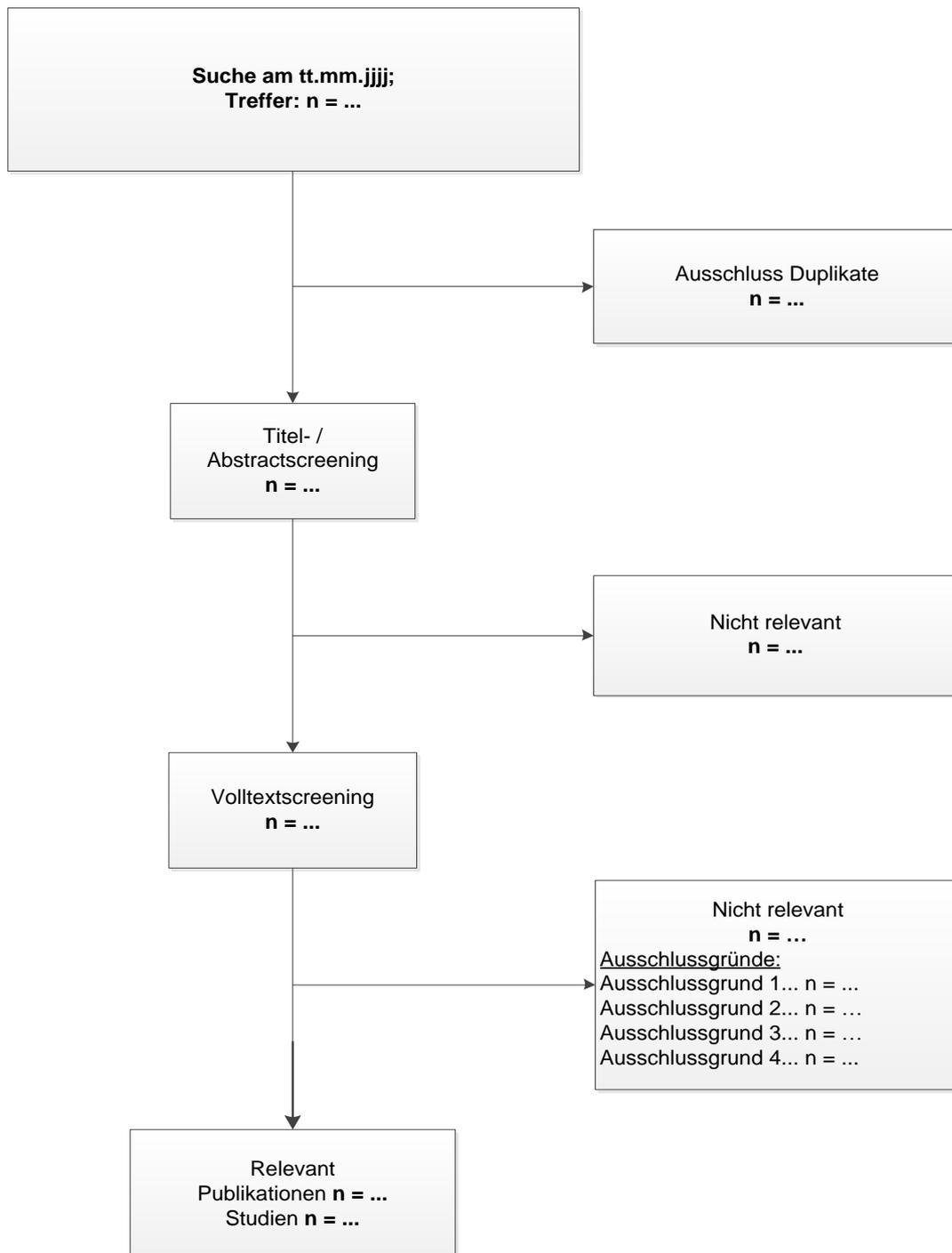


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

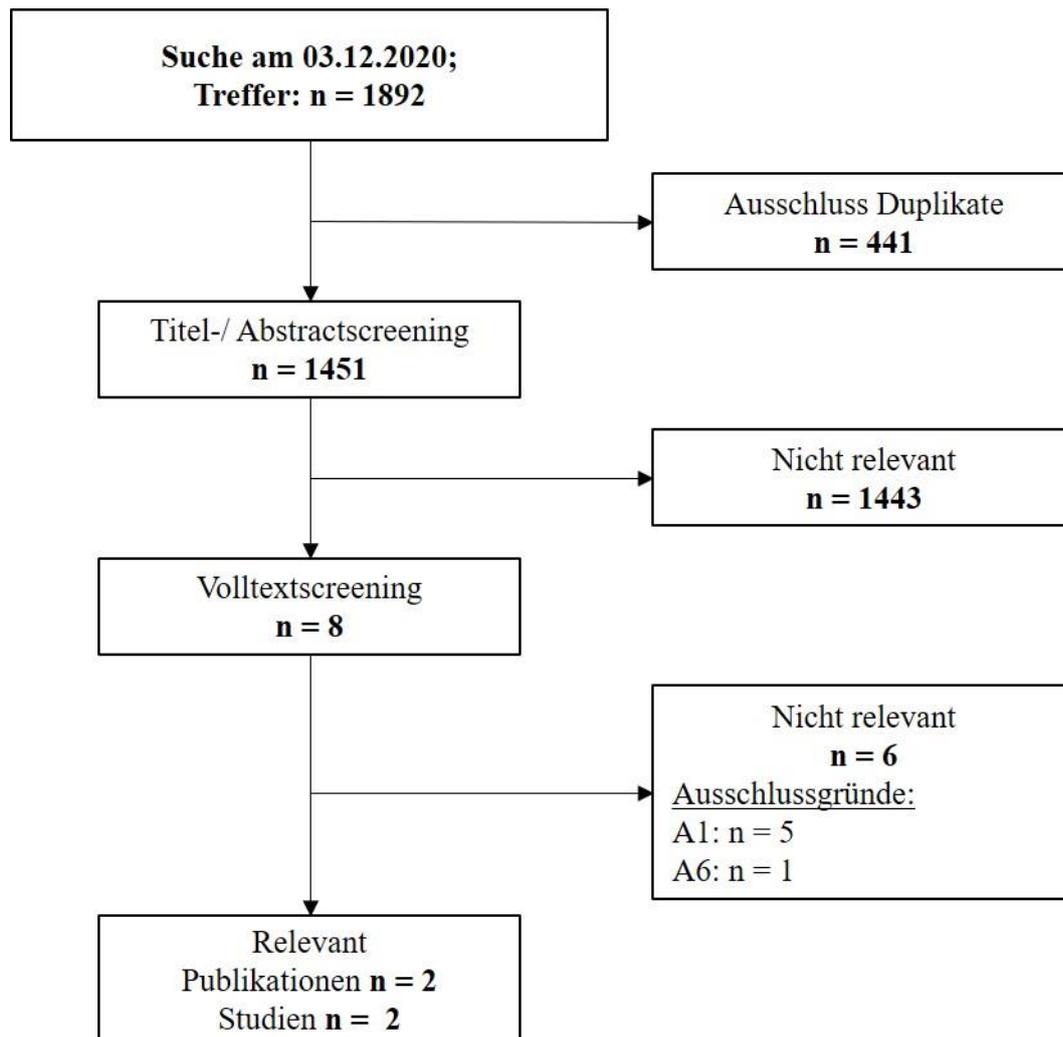


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 03.12.2020 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab insgesamt 1892 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden acht Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Die zwei im Volltext als relevant betrachteten Treffer waren eine Publikation zur Studie 20120216 (ALCANTARA) (Martinelli 2017) und eine Publikation zum PS-adjustierten Vergleich von der Studie 20120216 (ALCANTARA) und der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 (Rambaldi 2020).

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
20120216 (ALCANTARA) (NCT02000427)	ClinicalTrials.gov NCT02000427 (ClinicalTrialsGOV 2018)  EU-CTR 2013-000706-36 (EU-Clinical Trials Register 0000)  WHO ICTRP EUCTR2013-000706-36-IT (WHO ICTRP 2018) EUCTR2013-000706-36-GB (WHO ICTRP 2019)	ja	ja	abgeschlossen
20160462	Nicht zutreffend.	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Die Information in Tabelle 4-28 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020. Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche im Clinical Data Suchportal der EMA und im AMICE-Öffentlicher Teil identifiziert werden.

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
20120216 (ALCANTARA) (NCT02000427)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289) (Amgen 2017a)  Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) (Amgen 2019a)  Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) (Amgen 2019b)	ja	ja	ja
20160462	Nicht zutreffend.	ja	nein	nein
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Information in Tabelle 4-29 repräsentiert den Stand vom 03.12.2020. Die Suche nach zusätzlichen Informationen auf der G-BA Internetseite zu der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 ergab keine Ergebnisse.

#### **4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-30: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>nicht kontrolliert</b>						
20120216 (ALCANTARA) (NCT02000427)	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015b, 2017c, 2018b)	ja (ClinicalTrials GOV 2018; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2018, 2019)	ja (Amgen 2017a, 2019a, 2019b; Martinelli 2017; Rambaldi 2020)
20160462	nein	ja	nein	ja (Amgen 2018a, 2018b)	nein	ja (Rambaldi 2020)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
20120216 (ALCANTARA)	Einarmige, multizentrische, offene Phase II Studie	Erwachsene mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL	Blinatumomab: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag Ab Tag 8: 28 µg/Tag (N = 45)	<u>Screening:</u> Bis zu drei Wochen <u>Behandlung:</u> Zwei Behandlungszyklen à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + zwei Wochen behandlungsfreie Zeit <u>Konsolidierungsphase:</u> Bis zu drei zusätzliche Konsolidierungszyklen nach dem oben genannten Behandlungsschema <u>Sicherheitsnachbeobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab <u>Langzeit-Nachbeobachtungsphase:</u> Alle drei Monate für insgesamt 18 Monate	Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, Vereinigte Staaten 01/2014 – 01/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate an Patienten, die eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht haben</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate der MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>Rate der CR + CRh + CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>Gesamtüberleben</li> <li>Rate der alloHSZT</li> <li>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<u>Interim-Datenschnitt:</u> 20.05.2015 <u>Finaler Datenschnitt:</u> 06.01.2017		
20160462	Retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL	Salvage-Therapie (N = 55)	Nicht zutreffend  <u>Datenschnitt:</u> 11.01.2018	Spanien, Italien 01/2000 – 12/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate an Patienten, die eine CR, CRh oder CRi nach einer Salvage-Therapie erreicht haben</li> </ul> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben</li> <li>Rate an Patienten, die eine MRD-Remission nach einer Salvage-Therapie erreicht haben</li> </ul>
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unzureichender Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; i.v.: intravenös; MRD: Minimale Resterkrankung; µg: Mikrogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); N: Anzahl der Patienten; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, 2018a)</p>						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Blinatumomab	Therapie im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
20120216 (ALCANTARA)	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage Dosierung Tag 1-7: 9 µg/Tag als Dauerinfusion Dosierung ab Tag 8: 28 µg/Tag als Dauerinfusion	Nicht zutreffend	<u>Vorbehandlung:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfohlene Vorbehandlung mit Dexamethason zur Unterdrückung der Cytokinfreisetzung im Zusammenhang mit der Blinatumomab-Behandlung</li> <li>• Innerhalb einer Woche (+ drei Tage) vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab und nach jedem Behandlungszyklus (nach einer Knochenmark-Aspiration an Tag 29) wurde eine obligatorische ZNS-Prophylaxe bestehend aus einem intrathekalem Regime gemäß institutionellen oder nationalen Leitlinien (z. B. Methotrexat 12 bis 15 mg, Cytosin Arabinosid 40 mg und Dexamethason 4 mg oder äquivalente Steroiddosis) durchgeführt, wenn keine Sicherheitsrisiken aufgrund der Lumbalpunktion bestanden.</li> </ul> <u>Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Einnahme folgender Medikation während der Studiendauer war nicht erlaubt:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tyrosinkinase-Hemmer</li> <li>○ Andere Anti-Tumor Therapie, wie zytotoxische und / oder zytostatische Medikation, Strahlentherapie (ausgenommen Palliativmedizin), Immuntherapie, Hoch-Dosis Therapie mit Kortikosteroiden (ausgenommen Dexamethason als Begleitmedikation)</li> <li>○ Andere immunsuppressive Therapien (ausgenommen vorübergehender Gebrauch von Kortikosteroiden)</li> <li>○ Jede andere Prüfmedikation</li> </ul> </li> <li>• Zur Fieberbehandlung konnte Paracetamol / Acetaminophen und / oder Dexamethason gegeben werden. Bei mangelnder Wirksamkeit wurde Pethidin (Meperidine) empfohlen</li> </ul>

Studie	Blinatumomab	Therapie im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
20160462	Nicht zutreffend	Salvage-Therapie bestehend aus Tyrosinkinase-Hemmern (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Ponatinib) mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie oder Chemotherapie allein	Nicht zutreffend
mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; m <sup>2</sup> : Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); ZNS: Zentralnervensystem Quelle: (Amgen 2017c, 2018a)			

Tabelle 4-33: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 zu Baseline

Patientencharakteristika	Studien	
	20120216 (ALCANTARA) N = 45	20160462 N = 55
<i>Demografische Charakteristika</i>		
Geschlecht, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 24/45 (53,3)</li> <li>• Weiblich: 21/45 (46,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 28/55 (51,0)</li> <li>• Weiblich: 27/55 (49,0)</li> </ul>
Alter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis 34: 5/45 (11,1)</li> <li>• 35 bis 54: 17/45 (37,8)</li> <li>• 55 bis 64: 11/45 (24,4)</li> <li>• ≥ 65: 12/45 (26,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis 34: 9/55 (16,4)</li> <li>• 35 bis 54: 22/55 (40,0)</li> <li>• 55 bis 64: 24/55 (43,6)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median: 55,0</li> <li>• Minimum: 23,0; Maximum: 78,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median: 53,0</li> <li>• Minimum: 20,0; Maximum: 82,0</li> </ul>
Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 bis 34: 10/55 (18,2)</li> <li>• 35 bis 54: 24/55 (43,6)</li> <li>• ≥ 55: 21/55 (38,2)</li> </ul>
Geografische Region, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa: 34/45 (75,6)</li> <li>• Vereinigte Staaten von Amerika: 11/45 (24,4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa: 55/55 (100,0)</li> </ul>
Ethnie, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaukasisch: 39/45 (86,7)</li> <li>• Asiatisch: 1/45 (2,2)</li> <li>• Afrikanisch / afroamerikanisch: 3/45 (6,7)</li> <li>• Andere: 2/45 (4,4)</li> </ul>	—

Patientencharakteristika	Studien	
	20120216 (ALCANTARA) N = 45	20160462 N = 55
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>		
Jahr der Erstdiagnose, n/N (%)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2001 bis 2004: 6/55 (10,9)</li> <li>• 2005 bis 2009: 21/55 (38,2)</li> <li>• <math>\geq</math> 2010: 28/55 (50,9)</li> </ul>
ECOG Performance Status, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status 0: 16/45 (35,6)</li> <li>• Status 1: 20/45 (44,4)</li> <li>• Status 2: 9/45 (20,0)</li> <li>• Status &gt; 2: 0/45 (0,0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• —</li> </ul>
Vorherige alloHSZT, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 20/45 (44,4)</li> <li>• Nein: 25/45 (55,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 18/55 (32,7)</li> <li>• Nein: 37/55 (67,3)</li> </ul>
Anzahl vorheriger Rezidive, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: 3/45 (6,7)</li> <li>• 1: 25/45 (55,6)</li> <li>• 2: 13/45 (28,9)</li> <li>• <math>\geq</math> 3: 4/45 (8,9)</li> </ul>	—
Anzahl vorheriger TKI-Therapien, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja: 45/45 (100,0)</li> <li>• Nein: 0/0 (0,0)</li> </ul>	—
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: 7/45 (15,6)</li> <li>• 2: 21/45 (46,7)</li> <li>• 3: 13/45 (28,9)</li> <li>• 4: 4/45 (8,9)</li> <li>• &gt; 4: 0/45 (0,0)</li> </ul>	
Anzahl vorheriger Salvage-Therapien, n/N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: 14/45 (31,1)</li> <li>• 1: 12/45 (26,7)</li> <li>• 2: 11/45 (24,4)</li> <li>• <math>\geq</math> 3: 8/45 (17,8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: 7/55 (12,7)</li> <li>• 1: 31/55 (56,4)</li> <li>• <math>\geq</math> 2: 17/55 (30,9)</li> </ul>
Typ der Salvage-Therapie, n/N (%)	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie: 10/55 (18,2)</li> <li>• Chemotherapie + TKI: 14/55 (25,5)</li> <li>• TKI: 16/55 (29,1)</li> <li>• Andere: 15/55 (27,3)</li> </ul>
<p>—: Charakteristika nicht erfasst;</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set der jeweiligen Studie; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie des Charakteristikums; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; r/r: rezidiert oder refraktär; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase Inhibitoren</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, 2018a)</p>		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab*

*(d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption wurden die Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 dargestellt.

### **Studie 20120216 (ALCANTARA)**

Die Studie 20120216 (ALCANTARA) ist eine multizentrische (19 Studienzentren), einarmige, offene Phase II Studie. Insgesamt erhielten 45 Patienten mindesten eine Infusion Blinatumomab, die entsprechend der Fachinformation (Amgen 2020c) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall verabreicht wurde. Die behandlungsfreie Zeitspanne konnte um bis zu sieben Tage verlängert werden, falls dies vom Prüfarzt für erforderlich gehalten wurde. Patienten mit CR, CRh oder einer CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen (Induktionstherapie) konnten bis zu drei zusätzliche Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten (nach dem gleichen Schema wie die Induktionstherapie). Wenn klinische UE als medizinisch relevant angesehen wurden, konnte die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen werden. Die Dosis konnte im Ermessen des Prüfarztes auf 9 µg/Tag reduziert werden.

Eine Unterbrechung der Infusion über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen aufgrund eines behandlungsbedingten UE führte zum dauerhaften Behandlungsabbruch.

Die Analyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 45 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde die Rate der Patienten mit einer kompletten Remission (CR/CRh) nach zwei Behandlungszyklen bewertet. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Rate der alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT sowie die Rate der kompletten MRD-Remission erfasst. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der Studie 20120216 (ALCANTARA) erfasst und ausgewertet.

Für die Studie 20120216 (ALCANTARA) liegen zwei Datenschnitte vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Auswertungen basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 06.01.2017 (letzte Nachbeobachtung des letzten Patienten) berücksichtigt, welcher der umfassendere Datenschnitt ist und auf dessen zugleich die Basis der Zulassung durch die EMA basiert. Die Resultate der primären Analyse des ersten Datenschnitts vom 20.05.2015 sind im Interim-Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA) dargestellt (Amgen 2015b).

Die in der Studie 20120216 (ALCANTARA) untersuchten Endpunkte wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Der Vergleich der Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission (CR/CRh) über die historische Kohortenstudie (20160462) erfolgte mittels eines PS-adjustierten Vergleichs, welches ein relevantes und weit verbreitetes Verfahren zur Abschätzung kausaler Behandlungseffekte für nicht randomisierte Vergleiche ist (Caliendo 2005). Eine Beschreibung der Studie 20120216 (ALCANTARA) ist in Anhang 4-E dargestellt.

### **Studie 20160462**

Die Studie 20160462 ist eine retrospektive Kohortenstudie, in der die CR/CRh und das Gesamtüberleben von 55 erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL und TKI-Vorbehandlung untersucht wurden, die zwischen 2000 und 2017 in Spanien oder Italien eine Salvage-Therapie erhalten haben. Die Studie dient dem Vergleich von Blinatumomab (Studie 20120216 (ALCANTARA)) gegenüber einer Salvage-Therapie. Für den Vergleich wurden die Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission (CR/CRh) herangezogen. Zur Adjustierung für mögliche Unterschiede der Studienpopulationen hinsichtlich prognostischer Faktoren wurde ein PS-basiertes Verfahren verwendet.

Patienten der Studie 20160462 erhielten eine Salvage-Therapie im Rahmen eines Standardtherapieprotokolls. Die Salvage-Therapie war definiert als Behandlung nachdem der Patient rezidiert / refraktär auf mindestens einen TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) oder intolerant gegenüber einem TKI der zweiten Generation und Imatinib-Mesylat war und bestand aus TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Ponatinib) mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie oder aus einer Chemotherapie allein.

Die Analyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS der Studie 20160462 mit insgesamt 55 Patienten. Der primäre Endpunkt war die Rate der kompletten Remission (CR/CRh) nach zwei Behandlungszyklen. Das Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben (RFS) waren als sekundärer Endpunkt definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Auswertungen basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 11.01.2018 herangezogen.

Die in der Studie 20160462 dokumentierten Parameter wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Der Vergleich der Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission (CR/CRh) mit der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) erfolgte mittels eines PS-adjustierten Vergleichs, welcher ein relevantes und weit verbreitetes Verfahren zur Abschätzung kausaler Behandlungseffekte ist (Caliendo 2005). Eine Beschreibung der Studie 20160462 ist in Anhang 4-E dargestellt.

### **Vergleichbarkeit der demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462**

Die Patientenpopulationen der zwei vorliegenden Studien weisen im Wesentlichen vergleichbare demografische und krankheitsspezifische Charakteristika auf und sind in Tabelle 4-33 dargestellt. In beiden Studien überwog der Anteil der männlichen Patienten. Patienten der Studie 20120216 (ALCANTARA) waren im Median etwas älter als Patienten der Studie 20160462 (55,0 vs. 53,0 Jahre).

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika gab es leichte Unterschiede zwischen den Studienpopulationen, wobei grundsätzlich von einer hinreichenden Ähnlichkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Studien auszugehen ist. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten der Studie 20120216 (ALCANTARA) und der Patienten der Studie 20160462 anhand von Kovariaten im Rahmen des PS-basierten Verfahrens angeglichen (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde in Anlehnung an nationale (DGHO) und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL entwickelt. Der Großteil aller Patienten (34/45; 75,6 %) des FAS wurde in Europa rekrutiert. In der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) wurden ausschließlich Patienten aus europäischen Zentren erfasst. In der Studie 20120216 (ALCANTARA) war der überwiegende Teil der Patienten kaukasischer Abstammung (86,7 %). Auch entsprechen die untersuchten Therapieregime der Studie 20160462 dem deutschen, europäischen sowie internationalen Versorgungskontext.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber einer Salvage-Therapie gemäß §35a SGB V zu beurteilen.

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Blinatumomab als Studienmedikation. Das Verzerrungspotenzial wird für einarmige Studien auf Studienebene grundsätzlich nicht bewertet.

Bei der Studie 20160462 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die anhand eines PS-basierten Verfahrens an die Studie 20120216 (ALCANTARA) angeglichen wurde. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für die Studie 20160462 wird nicht durchgeführt.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienendpunkt	20120216 (ALCANTARA)	20160462	00103311 (TOWER)
Gesamtüberleben	X	X	
Morbidität			
Komplette Remission	X	X	
Rate der alloHSZT	X		
Komplette MRD-Remission	X		
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome (EORTC QLQ-C30)			X
Lebensqualität			
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)			X
Sicherheit			
Sicherheitsrelevante Endpunkte	X		
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MRD: Minimale Resterkrankung Quelle: (Amgen 2016, 2017c, 2018a)			

**4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
20120216 (ALCANTARA)	<p><u>Gesamtüberleben:</u> Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab im ersten Behandlungszyklus bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in der regelhaften klinischen Nachbeobachtung erhoben. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Die Kaplan-Meier-Methode wurde angewendet.</p>
20160462	<p><u>Gesamtüberleben:</u> Zeitraum ab Beginn der Salvage-Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.</p> <p><u>Propensity Score-basiertes Verfahren:</u></p> <p>Um das Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20160462 vergleichen zu können, wurde eine Analyse anhand eines Propensity Score (PS)-basierten Verfahrens durchgeführt. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben im Vergleich zur Salvage-Therapie analysiert werden. Eine ausführliche Beschreibung des PS-basierten Verfahrens findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
ITT: Intention-to-treat; FAS: Full-Analysis-Set; PS: Propensity Score Quelle: (Amgen 2017c, 2018a, 2018b)	

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) und bei der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

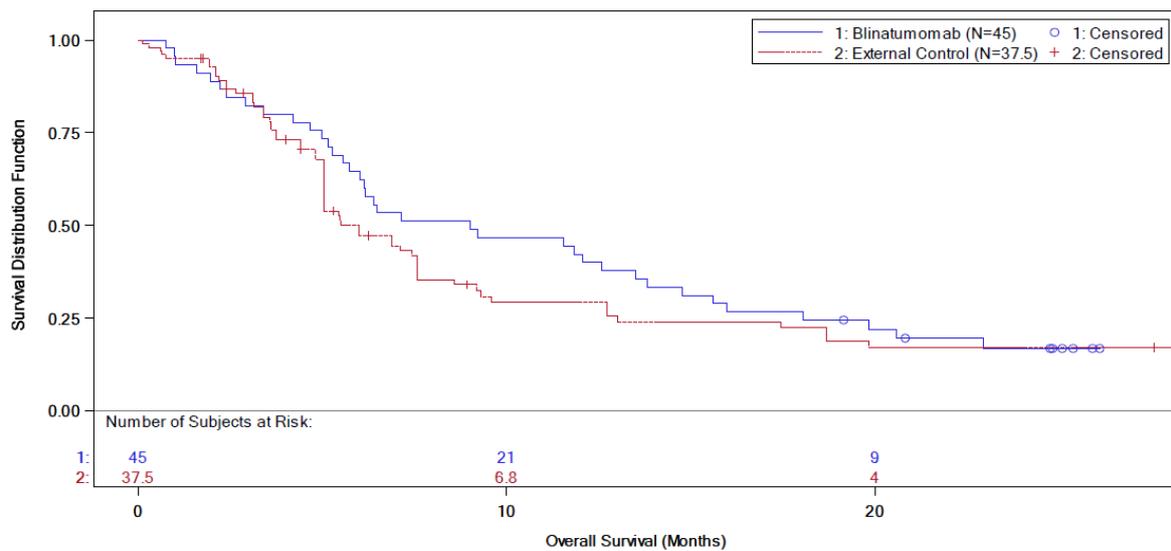
*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-38: Gesamtüberleben anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Hazard Ratios – weitere Untersuchungen

<b>Gesamtüberleben: PS-basiertes Verfahren – Hazard Ratios<sup>a</sup> Median</b>			
<b>Studie</b>	<b>Parameter</b>	<b>Methode</b>	<b>Blinatumomab vs. Salvage-Therapie</b>
20120216 (ALCANTARA) 20160462 <sup>b</sup>	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTW	0,83 [0,48; 1,41]
		ATE, sIPTW	0,81 [0,50; 1,32]
	Median (Monate)	ATT, IPTW	9,0 [5,7; 13,5] vs. 6,0 [4,8; 9,2]
		ATE, sIPTW	7,1 [5,6; 13,5] vs. 6,0 [4,8; 8,6]

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.  
b: Um das Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20160462 vergleichen zu können, wurde ein PS-basiertes Verfahren zur Adjustierung durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).  
ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; KI: Konfidenzintervall; PS: Propensity Score; sIPTW: Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights; vs.: versus  
Quelle: (Amgen 2018b, 2020f)

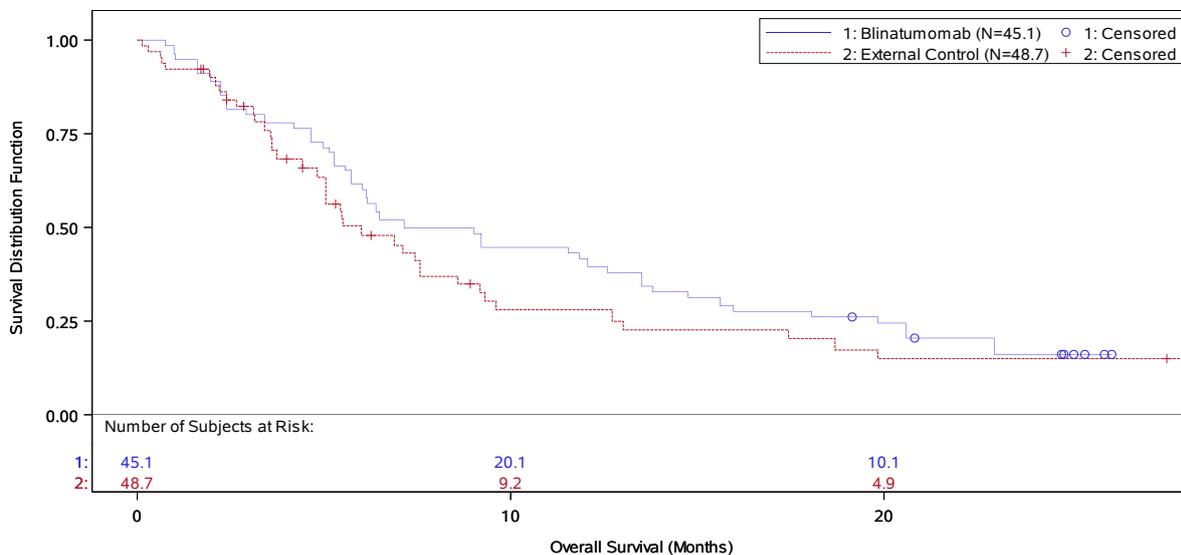
Im PS-adjustierten Vergleich zeigte Blinatumomab gegenüber einer Salvage-Therapie eine Reduktion des Sterberisikos um 17 % (HR = 0,83; 95 %-KI [0,48; 1,41], vgl. Tabelle 4-38, Abbildung 4-7) unter Verwendung der ATT-Methode. Das mediane Gesamtüberleben konnte unter Therapie mit Blinatumomab gegenüber Salvage-Therapie um drei Monate verlängert werden (9,0 vs. 6,0 Monate). Bei Anwendung der ATE-Methode ist der positive Trend von Blinatumomab gegenüber der Salvage-Therapie hinsichtlich der Reduktion des Sterberisikos sowie für das mediane Gesamtüberleben (7,1 Monate vs. 6,0 Monate) weiterhin vorhanden (HR = 0,81; 95 %-KI [0,50; 1,32]), vgl. Tabelle 4-38, Abbildung 4-8).



Note: Median overall survival and 95% CI is 9.0 (5.7, 13.5) and 6.0 (4.8, 9.2) for Blinatumomab and Control respectively

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens anhand eines PS-basierten Verfahrens mit ATT, IPTW im FAS

Quelle: (Amgen 2018b)



Note: Median overall survival and 95% CI is 7.1 (5.6, 13.5) and 6.0 (4.8, 8.6) for Blinatumomab and Control respectively

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens anhand eines PS-basierten Verfahrens mit ATE, sIPTW im FAS

Quelle: (Amgen 2020f)

Tabelle 4-39: Gesamtüberleben anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Kaplan-Meier Schätzer – weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben: PS-basiertes Verfahren – Kaplan-Meier Schätzer zu Monat 3, 6, 9 und 12						
Studie	Parameter	Zeitpunkt	Blinatumomab vs. Salvage-Therapie			
			ATT, IPTW		ATE, sIPTW	
			Blinatumomab	Salvage-Therapie	Blinatumomab	Salvage-Therapie
20120216 (ALCANTARA) 20160462 <sup>a</sup>	KM-Schätzer [95 %-KI]	Monat 3	0,85 [0,77; 0,94]	0,82 [0,74; 0,92]	0,83 [0,74; 0,93]	0,80 [0,71; 0,89]
		Monat 6	0,60 [0,49; 0,74]	0,54 [0,39; 0,75]	0,59 [0,47; 0,74]	0,52 [0,39; 0,68]
		Monat 9	0,47 [0,36; 0,63]	0,40 [0,26; 0,63]	0,47 [0,35; 0,63]	0,39 [0,27; 0,56]
		Monat 12	0,40 [0,29; 0,55]	0,33 [0,19; 0,57]	0,39 [0,27; 0,56]	0,31 [0,20; 0,49]
<p>a: Um das Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem Gesamtüberleben der Patienten aus der Studie 20160462 vergleichen zu können, wurde ein PS-basiertes Verfahren zur Adjustierung durchgeführt.</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights, KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; PS: Propensity Score; sIPTW: Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights; vs.: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2018b, 2020f)</p>						

Der positive Effekt von Blinatumomab auf die Reduktion des Sterberisikos gegenüber einer Salvage-Therapie gemessen anhand des Hazard Ratios (vgl. Tabelle 4-38) zeigt sich ebenso bei der Betrachtung der KM-Schätzer der Überlebensrate im Zeitverlauf. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Blinatumomab ist zu jedem Zeitpunkt (Monat 3, 6, 9 und 12) höher als bei Patienten, die eine Salvage-Therapie erhalten haben - unabhängig von der eingesetzten statistischen Methode (ATT vs. ATE, vgl. Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Gesamtüberleben: Deskriptive Analyse der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 – weitere Untersuchungen

Endpunkt	20120216 (ALCANTARA)	Studie 20160462
	Blinatumomab	Salvage-Therapie
<b>Gesamtüberleben</b>		
Ereignis: n/N <sup>a</sup> , (%)		
Tod jeglicher Ursache	37/45 (82,2)	37/52 (71,2)
KM-Schätzer		
Median (Monate) [95 %-KI]	9,0 [5,7; 13,5]	6,0 [4,4; 9,2]
Min / Max (Monate)	0,8 / 26,1	0,1 / 19,8
a: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie 20120216 (ALCANTARA) und Anzahl der randomisierten Patienten im FAS der Studie 20160462, für die Daten zum Gesamtüberleben vorhanden sind. FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis. Quelle: (Amgen 2017c, 2018a)		

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) waren bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung (Datenschnitt 06.01.2017) 37 der 45 Patienten (82,2 %) im FAS verstorben (Tod jeglicher Ursache). Das mediane Gesamtüberleben lag bei Patienten, die Blinatumomab erhalten haben, bei 9,0 Monaten. In der Studie 20160462 lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,0 Monaten (vgl. Tabelle 4-40). Demnach hatten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die eine Salvage-Therapie erhalten haben ein längeres medianes Gesamtüberleben von drei Monaten. Nach zwölf Monaten waren noch ca. 40 % der Patienten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) am Leben (vgl. Abbildung 4-9). Dagegen waren in der Studie 20160462 nur noch ca. 30 % der Patienten nach 12 Monaten Therapie am Leben (vgl. Abbildung 4-10), was den Überlebensvorteil von Blinatumomab bestätigt.

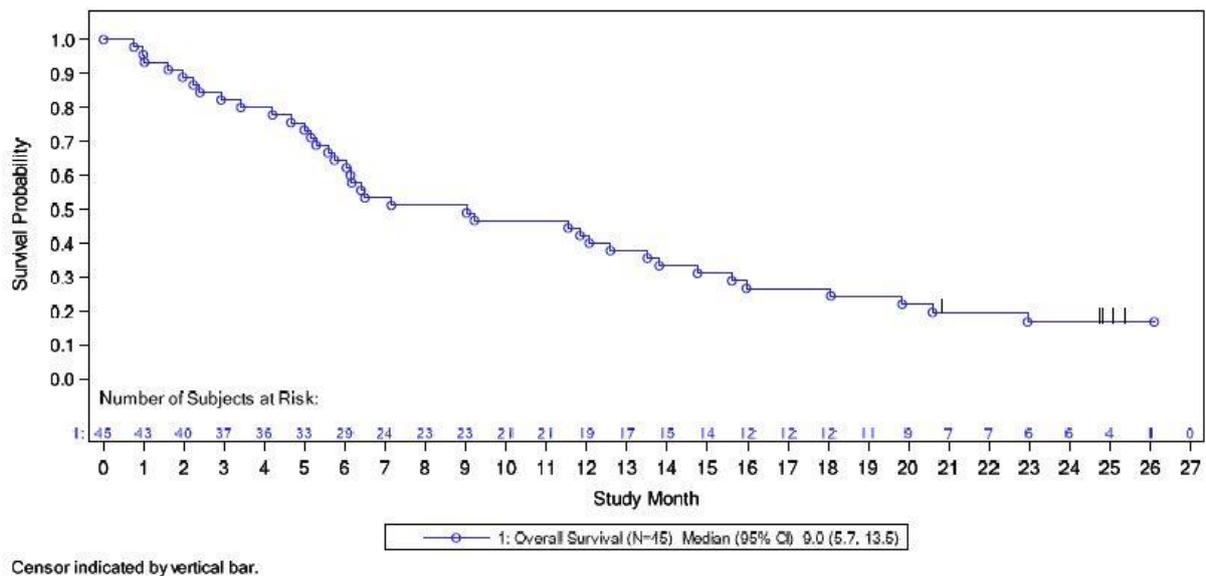


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten im FAS der Studie 20120216 (ALCANTARA)

Quelle: (Amgen 2017c)

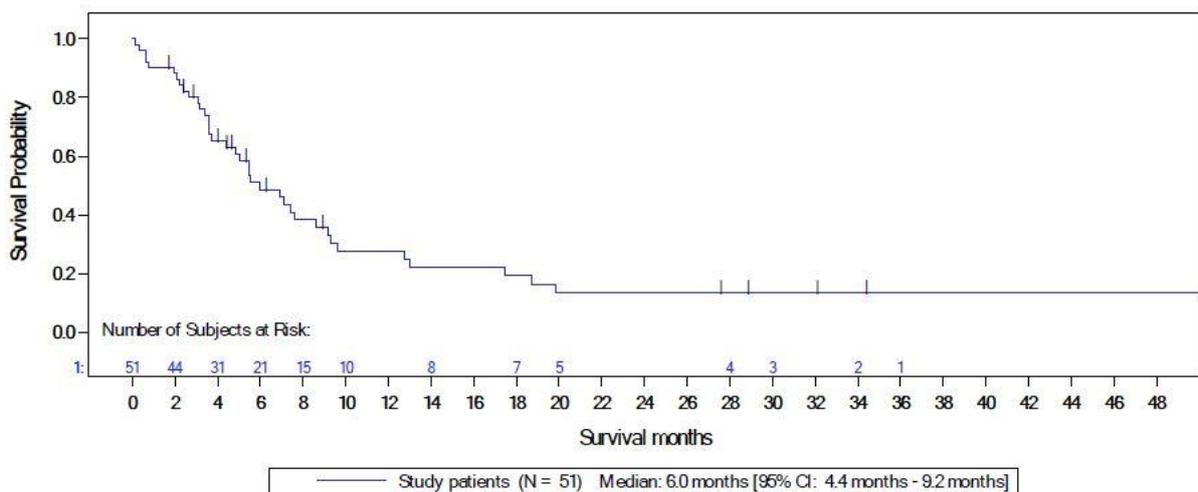


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens bei Patienten im FAS der Studie 20160462

Quelle: (Amgen 2018a)

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-1: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht gegeben sind.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

**4.3.2.3.3.2 Komplette Remission – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
20120216 (ALCANTARA)	<p>Anteil an Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder eine komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> <b>und</b></li> <li>○ ANC <math>&gt; 1000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 50.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> <b>und</b></li> <li>○ ANC <math>&gt; 500</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p>Zusätzliche deskriptive Darstellung der kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> <b>oder</b></li> <li>○ ANC <math>&gt; 1000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der kompletten Remission wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p>
20160462	<p>Anteil an Patienten, die eine CR oder eine CRh nach Beginn der Salvage-Therapie erreicht haben.</p> <p>Definition:</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten <math>&gt; 100.000</math> pro <math>\mu\text{l}</math> <b>und</b></li> <li>○ ANC <math>&gt; 1000</math> pro <math>\mu\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>CRh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &gt; 50.000 pro µl <b>und</b></li> <li>○ ANC &gt; 500 pro µl</li> </ul> </li> </ul> <p>Zusätzliche deskriptive Darstellung der CRi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>• Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Thrombozyten &lt; 100.000 pro µl <b>oder</b></li> <li>○ ANC &lt; 1000 pro µl</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunkts Rate der kompletten Remission wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jeder Salvage-Therapie durchgeführt.</p> <p><u>Propensity Score (PS)-basiertes Verfahren:</u></p> <p>Um die Rate der kompletten Remission der Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit der Rate der kompletten Remission der Patienten aus der Studie 20160462 vergleichen zu können, wurde eine Analyse anhand eines PS-basierten Verfahrens durchgeführt. Somit kann der Behandlungseffekt von Blinatumomab auf die komplette Remission im Vergleich zur Salvage-Therapie analysiert werden. Eine ausführliche Beschreibung des PS-basierten Verfahrens findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
	<p>ANC: Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count); CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; µl: Mikroliter; PS: Propensity Score</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, 2018a, 2018b)</p>

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) und bei der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) um einarmige Studien handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

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

Tabelle 4-43: Komplette Remission (CR/CRh) anhand eines PS-basierten Verfahrens der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462, Odds Ratios – weitere Untersuchungen

<b>Komplette Remission (CR/CRh): PS-basiertes Verfahren – Odds Ratios<sup>a</sup> Median</b>			
<b>Studie</b>	<b>Parameter</b>	<b>Methode</b>	<b>Blinatumomab vs. Salvage-Therapie</b>
20120216 (ALCANTARA) 20160462 <sup>b</sup>	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]	ATT, IPTW	1,78 [0,66; 4,81]
		ATE, sIPTW	1,54 [0,61; 3,89]
<p>a: Das OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels logistischer Regression berechnet.</p> <p>b: Um die komplette Remission der Patienten aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit der kompletten Remission der Patienten aus der Studie 20160462 vergleichen zu können, wurde ein PS-basiertes Verfahren zur Adjustierung durchgeführt (vgl. Abschnitt 4.2.5.6).</p> <p>ATE: Average Treatment Effect; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PS: Propensity Score; sIPTW: Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights; vs.: versus</p> <p>Quelle: (Amgen 2018b, 2020f)</p>			

Im PS-adjustierten Vergleich zeigten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine um 78 % höhere Chance eine CR/CRh zu erreichen, gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten (OR = 1,78; 95 %-KI [0,66; 4,81], vgl. Tabelle 4-43) unter Verwendung der ATT-Methode. Bei Anwendung der ATE-Methode ist der positive Trend von Blinatumomab gegenüber einer Salvage-Therapie bzgl. der Erreichung einer CR/CRh weiterhin vorhanden (OR = 1,54; 95 %-KI [0,61; 3,89], vgl. Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Komplette Remission: Deskriptive Analyse der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 – weitere Untersuchungen

<b>Komplette Remission</b>		
<b>Endpunkt</b>	<b>20120216 (ALCANTARA)</b>	<b>Studie 20160462</b>
	<b>Blinatumomab</b>	<b>Salvage-Therapie</b>
Rate der kompletten Remission (CR/CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]	15/55 (27,3) [17,3; 40,2]
Rate der kompletten Remission (CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	14/45 (31,1) [18,2; 46,6]	14/55 (25,5) [15,8; 38,3]
Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]
Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]
CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS Quelle: (Amgen 2017c, 2018a, 2020e)		

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreichten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, häufiger eine komplette Remission (CR/CRh) als Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten (35,6 % vs. 27,3 %). Dabei war das Ansprechen zwischen jüngeren (im Alter von unter 55 Jahren) und älteren Erwachsenen (55 Jahre und älter) vergleichbar (Martinelli 2017). Dieser Vorteil von Blinatumomab konnte ebenfalls in der Rate der CR (31,1 % vs. 25,5 %), in der Rate der CRh (4,4 % vs. 1,8 %) sowie in der Rate der CRi (4,4 % vs. 1,8 %) gezeigt werden.

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

## &lt;Abbildung Meta-Analyse&gt;

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht gegeben sind.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

**4.3.2.3.3 Rate der alloHSZT – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
20120216 (ALCANTARA)	<p>Anteil der Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben.</p> <p>Die CR/CRh wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus bestimmt.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p> <hr/> <p>Unterstützender Endpunkt:  <u>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</u>, ist definiert als der Anteil der Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab eine CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen erreicht und in Remission eine alloHSZT ohne zusätzliche antileukämische Medikation erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren.</p> <p>Die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS.</p>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c)</p>	

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Rate der alloHSZT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Ja	Ja	Ja

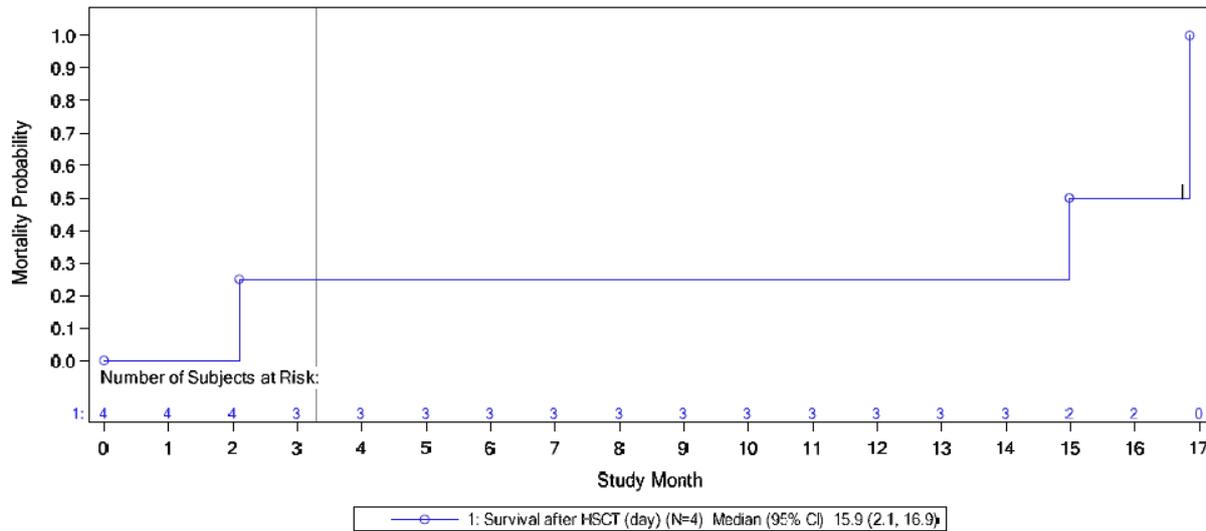
Da es sich bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) um eine einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

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

Tabelle 4-47: Rate der alloHSZT: Deskriptive Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) – weitere Untersuchungen

<b>Rate der alloHSZT</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>20120216 (ALCANTARA)</b>
Rate der alloHSZT bei Patienten mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) [95 %-KI]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]
<b>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</b>	
Tod innerhalb von 100 Tagen nach alloHSZT, n <sup>c</sup> /N <sup>d</sup> (%)	1/4 (25,0)
KM-Schätzer	
Median (Monate) <sup>e</sup> [95 %-KI] <sup>f</sup>	15,9 [2,1; 16,9]
Min / Max (Monate)	2,1 / 16,9
Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach alloHSZT (%) <sup>g</sup> [95 %-KI] <sup>f</sup>	25,0 [3,9; 87,2]
<p>a: Anzahl der Patienten im FAS mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen, die eine alloHSZT erhalten haben.</p> <p>b: Anzahl der Patienten im FAS mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen.</p> <p>c: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis (Patienten, die innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren).</p> <p>d: Anzahl der Patienten im FAS mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen, die in Remission eine alloHSZT ohne zusätzliche antileukämische Medikation erhalten haben.</p> <p>e: Mediane Dauer des Gesamtüberlebens vom Zeitpunkt der alloHSZT bis zum Tod oder Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung.</p> <p>f: Berechnet mit der KM-Methode.</p> <p>g: Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 100 Tagen nach erfolgter alloHSZT zu versterben, berechnet mit der KM-Methode.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c)</p>	

Von den Patienten, die innerhalb von zwei Behandlungszyklen eine CR/CRh erreicht haben (n = 16), haben sieben Patienten (43,8 %) nachfolgend eine alloHSZT erhalten. Im Verlauf der Studie 20120216 (ALCANTARA) haben insgesamt neun der 45 Studienteilnehmer (20 %) eine alloHSZT erhalten. Von den vier Patienten mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen, die in Remission eine alloHSZT ohne zusätzliche antileukämische Medikation erhalten haben, verstarb ein Patient (1/4; 25,0 %) innerhalb von 100 Tagen nach Erhalt der alloHSZT. Das mediane Gesamtüberleben der vier Patienten nach der alloHSZT betrug 15,9 Monate [95 %-KI: 2,1; 16,9]. Die 100-Tage-Mortalitätsrate lag bei 25 % [95 %-KI: 3,9 %; 87,2 %].



Censor indicated by vertical bar.

Dotted line indicates 100 days. Days are calculated from HSCT date to death/censor date. Months=days/30.5.

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve der 100-Tage-Mortalitätsrate der Studie 20120216 (ALCANTARA) bei Patienten im FAS mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen und ohne zusätzliche antileukämische Medikation

Quelle: (Amgen 2017c)

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht gegeben sind.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.4 Komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts komplette MRD-Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
20120216 (ALCANTARA)	<p>Anteil der Patienten, die eine komplette MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreicht haben. Die MRD-Remission ist definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter <math>10^{-4}</math> (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze <math>&lt; 10^{-4}</math> wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Die komplette MRD-Remission war erreicht, wenn zusätzlich keine leukämischen Zellen nachgewiesen wurden. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.</p> <p>Proben der Knochenmarksentnahme in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus wurden in einem Zentrallabor untersucht. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam, wurde eine Knochenmarksentnahme alle drei Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt.</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Das FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein.</p>
<p>ITT: Intention-to-treat; FAS: Full-Analysis-Set; MRD: Minimale Resterkrankung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Quelle: (Amgen 2017c)</p>	

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die komplette MRD-Remission in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) um eine einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

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

Tabelle 4-50: Komplette MRD-Remission: Deskriptive Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) – weitere Untersuchungen

<b>Komplette MRD-Remission</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>20120216 (ALCANTARA)</b>
Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	18/45 (40,0) [25,7; 55,7]
Rate der MRD Non-Responder innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%) [95 %-KI]	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]
Anteil der nicht erhobenen MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen, n/N (%)	11/45 (24,4)
FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall, MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS Quelle: (Amgen 2017c)	

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen zeigten 18 der 45 Patienten (40,0 %) eine komplette MRD-Remission. Dagegen zeigten 35,6 % der Patienten kein MRD-Ansprechen und bei 24,4 % der Patienten wurde der MRD-Status nicht erhoben.

Insgesamt erreichte mehr als ein Drittel der Patienten eine komplette MRD-Remission, die ein bedeutendes Therapieziel darstellt und als wichtiger Prognosefaktor in der Therapie der ALL angesehen wird (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus induzierte Blinatumomab bei 88 % der Ph+ ALL-Patienten, die eine CR/CRh erreichten, ein vollständiges MRD-Ansprechen, was darauf hinweist, dass Blinatumomab eine wirksame Brücke zur Transplantation darstellt (Martinelli 2017).

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen für die Durchführung einer Meta-Analyse nicht gegeben sind.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.5 Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), einem Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie acht Symptomskalen ableiten. Folgende Symptomskalen wurden für die Auswertung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhö</li> </ul> <p>Mithilfe einer Vier-Punkteskala (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patienten bewertet und umgerechnet auf einer 0 bis 100 Punkteskala abgebildet, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), am Tag 1, 15 und am Ende des zweiten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), sowie während der Konsolidierungszyklen und der Sicherheitsnachbeobachtung ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten vor der Durchführung jeglicher klinischer Auswertung oder vor der Verabreichung von Blinatumomab bzw. Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm ausgefüllt. Patienten wurden von der Beantwortung des Fragebogens freigestellt, wenn sie den Fragebogen in den verfügbaren Sprachen nicht lesen konnten.</p> <p>Wenn mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.</p> <p>Es wird die folgende Hauptanalyse deskriptiv zusammengefasst:  <u>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen</u>, definiert als Zeitraum ab Baseline bis zu einer Erhöhung der Punktwerte um <math>\geq 10</math> Punkte.</p> <p>Des Weiteren wird folgende unterstützende Analyse deskriptiv zusammengefasst:  <u>Mittlere Veränderung ab Baseline anhand eines Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM)</u> für alle berücksichtigten Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen.</p> <p>Die Analysen bezogen sich jeweils auf das EORTC QLQ-C30-Set, welches alle randomisierten Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus dem EORTC QLQ-C30 umfasste.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen  Quelle: (Amgen 2016)</p>	

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfo des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Die Analyse der Symptomatik erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen überwiegend bei über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen (Amgen 2017a). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Symptomatik mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Morbidität, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik für die Studie 00103311 (TOWER) als niedrig eingestuft.

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

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden keine patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik erhoben. Auch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche ergab keine Publikationen zur Symptomatik bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Im Nutzendossier von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL aus dem Jahr 2017 wurde die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für diese Patientenpopulation herangezogen (Amgen 2017a). In der Studie 00103311 (TOWER) wurde Blinatumomab mit Salvage-Chemotherapie(n) bei Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL verglichen, wodurch die Ergebnisse auf die erwachsene Patientenpopulation mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Da davon ausgegangen werden kann, dass der Effekt von Blinatumomab auf die Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019), wird dies in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls für die Symptomatik angenommen. Damit können die hier dargestellten Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Studie 00103311 (TOWER) wurde das FAS unter Berücksichtigung der Anzahl Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden, herangezogen. Die berechneten Rücklaufquoten lagen über alle Symptomskalen und Erhebungszeitpunkte hinweg bei überwiegend über 70 % (Amgen 2017a).

In der folgenden Tabelle 4-53 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um  $\geq 10$  Punkte dargestellt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse zur Symptomatik aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen der Studie 00103311 (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

<i>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um <math>\geq 10</math> Punkte</i>								
Symptomskala	Blinatumomab (N = 247)			Salvage-Chemotherapie(n) (N = 95)			Blinatumomab vs. Salvage- Chemotherapie(n)	
	N	n (%)	Median (Monat) [95 %-KI]	N	n (%)	Median (Monat) [95 % KI]	HR <sup>a</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>b</sup>
Fatigue	242	139 (57,4)	1,0 [0,5; 1,5]	94	69 (73,4)	0,3 [0,3; 0,5]	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen	242	92 (38,0)	4,2 [3,1; 6,5]	94	54 (57,4)	0,5 [0,3; 1,9]	0,36 [0,25; 0,51]	< 0,001
Schmerz	245	135 (55,1)	1,5 [1,1; 2,0]	94	67 (71,3)	0,5 [0,5; 1,0]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001
Atemnot	241	75 (31,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	93	39 (41,9)	2,3 [1,2; n.b.]	0,59 [0,39; 0,87]	0,006
Insomnie	242	119 (49,2)	2,0 [1,1; 6,2]	94	48 (51,1)	1,0 [0,5; 2,5]	0,79 [0,55; 1,11]	0,150
Appetitlosigkeit	241	110 (45,6)	3,1 [2,3; 4,4]	93	59 (63,4)	0,5 [0,4; 1,0]	0,40 [0,28; 0,56]	< 0,001
Obstipation	240	73 (30,4)	n.b. [5,0; n.b.]	94	43 (45,7)	1,7 [1,0; n.b.]	0,48 [0,33; 0,71]	< 0,001
Diarrhö	240	78 (32,5)	6,0 [3,4; n.b.]	94	52 (55,3)	0,8 [0,5; 2,5]	0,34 [0,23; 0,49]	< 0,001

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs.  $\geq 35$  Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs.  $\geq 35$  Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus EORTC QLQ C30 um  $\geq 10$  Punkte; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus

Quelle: (Amgen 2017a, 2017e)

Die Studie 00103311 (TOWER) zeigte, dass eine klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, auf sämtlichen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verzögert war im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurden (vgl. Tabelle 4-53). Blinatumomab wies für die Symptomskalen Fatigue (HR = 0,53; 95 %-KI [0,40; 0,71]),

Übelkeit und Erbrechen (HR = 0,36; 95 %-KI [0,25; 0,51]), Schmerz (HR = 0,54; 95 %-KI [0,40; 0,73]), Atemnot (HR = 0,59; 95 %-KI [0,39; 0,87]), Appetitlosigkeit (HR = 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,56]), Obstipation (HR = 0,48; 95 %-KI [0,33; 0,71]) und Diarrhö (HR = 0,34; 95 %-KI [0,23; 0,49]) ein statistisch signifikantes geringeres Risiko für das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome um  $\geq 10$  Punkte auf. Für Insomnie zeigte sich ein positiver Trend (HR = 0,79; 95 %-KI [0,55; 1,11]). Die Ergebnisse für die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um  $\geq 10$  Punkte waren konsistent mit den unterstützenden Erhebungen der mittleren Veränderung ab Baseline (Amgen 2017a). Generell berichteten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, in allen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 geringer ausgeprägte Symptome als Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurden.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Die Voraussetzungen für die Durchführung eine Meta-Analyse sind nicht gegeben.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### 4.3.2.3.3.6 Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
00103311 (TOWER)	<p>Der Endpunkt Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>Mithilfe einer Vier-Punkteskala (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen durch die Patienten bewertet und umgerechnet auf einer 0 bis 100 Punkteskala abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten am Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), am Tag 1, 15 und am Ende des zweiten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage), sowie während der Konsolidierungszyklen und der Sicherheitsnachbeobachtung ausgefüllt. Der Fragebogen wurde von den Patienten vor der Durchführung jeglicher klinischer Auswertung oder vor der Verabreichung von Blinatumomab bzw. Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm ausgefüllt. Patienten wurden von der Beantwortung des Fragebogens freigestellt, wenn sie den Fragebogen in den verfügbaren Sprachen nicht lesen konnten.</p> <p>Wenn mehr als die Hälfte der Fragen in einem Bereich beantwortet wurden, wurden die fehlenden Werte den beantworteten Fragen zugerechnet. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet.</p> <p>Es wird die folgende Hauptanalyse deskriptiv zusammengefasst:  <u>Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen</u>, definiert als Zeitraum ab Baseline bis zu einer Reduktion der Punktwerte um <math>\geq 10</math> Punkte.</p> <p>Des Weiteren wird folgende unterstützende Analyse deskriptiv zusammengefasst:  <u>Mittlere Veränderung ab Baseline anhand eines Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM)</u> für alle berücksichtigten Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen</p> <p>Die Analysen bezogen sich auf das EORTC QLQ C30 Analyse-Set, welches alle randomisierte Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen          Quelle: (Amgen 2016)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
00103311 (TOWER)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der VerFO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands / Lebensqualität und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen in beiden Behandlungsarmen überwiegend bei über 70 % (Amgen 2017a). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Lebensqualität mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Morbidität, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Auch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche ergab keine Publikationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Im Nutzendossier von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL aus dem Jahr 2017 wurde die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der Lebensqualität für diese Patientenpopulation herangezogen. In der Studie 00103311 (TOWER) wurde Blinatumomab mit Salvage-Chemotherapie(n) bei Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL verglichen, wodurch die Ergebnisse auf die erwachsene Patientenpopulation mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption übertragbar sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1). Es kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt von Blinatumomab auf die Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019). Damit können die hier dargestellten Ergebnisse aus der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption herangezogen werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der Studie 00103311 (TOWER) wurde das FAS unter Berücksichtigung der Anzahl Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befanden, herangezogen. Die berechneten Rücklaufquoten lagen im allgemeinen Gesundheitszustand sowie über alle Funktionsskalen und Erhebungszeitpunkte hinweg bei überwiegend über 70 % (Amgen 2017a).

In der folgenden Tabelle 4-56 wird die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um  $\geq 10$  Punkte dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Lebensqualität aus dem EORTC-QLQ-C30 Fragebogen der Studie 00103311 (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

<b>Dauer zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um zehn Punkte</b>								
<b>Funktionsskala</b>	<b>Blinatumomab (N = 247)</b>			<b>Salvage-Chemotherapie(n) (N = 95)</b>			<b>Blinatumomab vs. Salvage- Chemotherapie(n)</b>	
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monat) [95 %-KI]</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Median (Monat) [95 %-KI]</b>	<b>HR<sup>a</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Allgemeiner Gesundheitszustand	240	99 (41,3)	8,1 [2,8; n.b.]	95	50 (52,6)	1,0 [0,5; 1,8]	0,60 [0,42; 0,85]	0,003
Körperliche Funktion	241	126 (52,3)	1,5 [1,0; 3,1]	94	59 (62,8)	0,9 [0,5; 1,0]	0,69 [0,50; 0,95]	0,015
Rollenfunktion	241	139 (57,7)	1,0 [0,6; 1,8]	91	66 (72,5)	0,5 [0,3; 1,0]	0,60 [0,44; 0,81]	< 0,001
Emotionale Funktion	241	73 (30,3)	11,5 [6,7; n.b.]	94	35 (37,2)	2,8 [1,5; n.b.]	0,61 [0,40; 0,93]	0,020
Kognitive Funktion	242	126 (52,1)	2,0 [1,4; 3,2]	95	58 (61,1)	0,9 [0,5; 1,4]	0,67 [0,48; 0,92]	0,006
Soziale Funktion	242	134 (55,4)	1,1 [1,0; 2,0]	94	53 (56,4)	1,0 [0,5; 1,8]	0,83 [0,60; 1,14]	0,210
Finanzielle Schwierigkeiten	238	78 (32,8)	17,7 [4,4; n.b.]	94	31 (33,0)	2,5 [1,8; n.b.]	0,79 [0,51; 1,21]	0,240

a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).

b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus

Quelle: (Amgen 2017a, 2017e)

Die Studie 00103311 (TOWER) zeigte, dass eine klinisch relevante Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im EORTC QLQ-C30 Fragebogen bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, auf sämtlichen Funktionsskalen verzögert war im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurden (vgl. Tabelle 4-56). Dabei zeigte Blinatumomab ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Eintreten einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um  $\geq 10$  Punkte als Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm (HR = 0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]; p = 0,003). Ebenfalls zeigten weitere Funktionsskalen wie die körperliche Funktion (HR = 0,69; 95 %-KI

[0,50; 0,95];  $p = 0,015$ ), Rollenfunktion (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81];  $p < 0,001$ ), kognitive Funktion (HR = 0,67; 95 %-KI [0,48; 0,92];  $p = 0,020$ ) sowie die emotionale Funktion (HR = 0,61; 95 %-KI [0,40; 0,93];  $p = 0,006$ ) einen signifikanten Vorteil. Bei der sozialen Funktion (HR = 0,83; 95 %-KI [0,60; 1,14];  $p = 0,210$ ) und den finanziellen Schwierigkeiten (HR = 0,79; 95 %-KI [0,51; 1,21];  $p = 0,240$ ) waren die Effekte positiv. Die Ergebnisse für die Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um  $\geq 10$  Punkte waren konsistent mit den unterstützenden Erhebungen der mittleren Veränderung ab Baseline (Amgen 2017a). Blinatumomab wies somit für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Mehrzahl der Funktionsskalen ein statistisch signifikant reduziertes Risiko einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität auf.

**4.3.2.3.3.7 Sicherheitsrelevante Endpunkte – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
20120216 (ALCANTARA)	<p>Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment emergent“).</p> <p>UE wurden entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 erfasst und mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Wörterbuch Version 19.1 kodiert.</p> <p>Folgende Inzidenzen wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• UE CTCAE Grad <math>\leq 2</math></li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>• Tod aufgrund von UE</li> <li>• UE nach CTCAE Grad</li> <li>• UE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und SUE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurologische Ereignisse</li> <li>○ Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)</li> <li>○ Infusionsreaktionen mit und ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer</li> <li>○ Infektionen</li> <li>○ Erhöhte Leberwerte</li> <li>○ Tumorlyse-Syndrom</li> <li>○ Neutropenie</li> <li>○ Pankreatitis</li> <li>○ Medikationsfehler</li> <li>○ Kapillarlecksyndrom</li> <li>○ Zytopenie</li> <li>○ Immunogenität</li> <li>○ Erniedrigte Immunglobulinwerte</li> <li>○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> <li>○ Lymphopenie</li> </ul> </li> <li>• UE nach Systemorganklasse (SOC) / Preferred Term (PT) bei <math>\geq 10</math> % der Patienten</li> <li>• UE CTCAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC / PT bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</li> <li>• SUE nach SOC / PT bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>UE, die während der Behandlung mit Blinatumomab aufgetreten sind, wurden im Zeitraum ab der ersten Infusion mit Blinatumomab bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) dokumentiert. Diese werden als UE nach Therapiebeginn bezeichnet. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>Gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage wurden Auswertungen zu den UE Gesamtraten zusätzlich ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen durchgeführt. UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapie-spezifischen UE.</p>
	<p>CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c)</p>

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
20120216 (ALCANTARA)	Nein	Ja	Ja	Ja

Da es sich bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) um eine einarmige Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nicht bestimmbar.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die sicherheitsrelevanten Endpunkte anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Ereignis	Studie 20120216 (ALCANTARA)
UE <sup>a</sup> gesamt, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad ≤ 2, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]
Schwere UE <sup>a</sup> (CTCAE Grad ≥ 3), n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	38/45 (84,4) [70,5; 93,5]
SUE <sup>a</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	28/45 (62,2) [46,5; 76,2]
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>a</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	3/45 (6,7) [1,4; 18,3]
Tod aufgrund von UE <sup>a</sup> , n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]
<p>a: UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>b: Berechnung des 95 %-KI auf Basis der Clopper-Pearson (Exakt) Methode.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, 2020d)</p>	

Bei allen Patienten im FAS der Studie 20120216 (ALCANTARA) trat mindestens ein UE auf. Darüber hinaus traten bei 84,4 % (38/45) der Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. SUE wurden bei 62,2 % (28/45) der Patienten berichtet.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung mit Blinatumomab aufgrund von UE abbrachen, lag bei 6,7 % (3/45). Die Häufigkeit der Todesfälle in Folge eines UE betrug 11,1 % (5/45).

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE ohne Progressionsereignisse zeigten keinen Unterschied zu den Analysen, in denen die Progressionsereignisse berücksichtigt wurden (Amgen 2020d).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE nach CTCAE Grad anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Ereignis	Studie 20120216 (ALCANTARA)
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad 1, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad 2, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	42/45 (93,3) [81,7; 98,6]
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad 3, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	34/45 (75,6) [60,5; 87,1]
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad 4, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]
UE <sup>a</sup> CTCAE Grad 5, n/N (%) [95 %-KI] <sup>b</sup>	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]
<p>a: UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>b: Berechnung des 95 %-KI auf Basis der Clopper-Pearson (Exakt) Methode.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2020d)</p>	

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) trat bei allen Patienten ein UE mit CTCAE Grad 1 auf. 93,3 % der Studienteilnehmer zeigten ein UE mit CTCAE Grad 2, 75,6 % ein UE mit CTCAE Grad 3, 35,6 % ein UE mit CTCAE Grad 4 und bei 11,1 % der Patienten führte das UE zum Tod (CTCAE Grad 5).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE gesamt, schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und SUE von besonderem Interesse anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Ereignis	Studie 20120216 (ALCANTARA) (N = 45)		
	UE <sup>a</sup> gesamt n (%)	Schwere UE <sup>a</sup> (CTCAE Grad $\geq 3$ ) n (%)	SUE <sup>a</sup> n (%)
Neurologische Ereignisse	28 (62,2)	6 (13,3)	6 (13,3)
CRS	4 (8,9)	0 (0)	1 (2,2)
Infusionsreaktion unter Berücksichtigung der Infusionsdauer	21 (46,7)	3 (6,7)	1 (2,2)
Infusionsreaktion ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	22 (48,9)	3 (6,7)	1 (2,2)
Infektionen	22 (48,9)	11 (24,4)	9 (20,0)
Erhöhte Leberwerte	8 (17,8)	6 (13,3)	1 (2,2)
Tumorlyse-Syndrom	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)
Neutropenie	21 (46,7)	15 (33,3)	4 (8,9)
Pankreatitis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikationsfehler	2 (4,4)	0 (0)	2 (4,4)
Kapillarlecksyndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zytopenie	29 (64,4)	24 (53,3)	4 (8,9)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erniedrigte Immunglobulinwerte	4 (8,9)	0 (0)	0 (0)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Lymphopenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a: UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Amgen 2017c)

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse ist zu berücksichtigen, dass ALL-Patienten bereits zu Beginn der Therapie mit Blinatumomab durch die Grunderkrankung selbst als auch aufgrund der Vortherapie(n) (immun)geschwächt sind und somit bereits bei Studienbeginn eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes vorliegt. Viele Patienten leiden bereits

zu Studienbeginn unter krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen, Blutungen, Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Neurologische Ereignisse traten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit einer Häufigkeit von 62,2 % (28/45) bei einer Behandlung mit Blinatumomab auf. Die häufigsten neurologischen Ereignisse waren Kopfschmerzen (33,3 %; 15/45), Parästhesie (13,3 %; 6/45), Schwindel (8,9 %; 4/45) und Tremor (8,9 %; 4/45) (Amgen 2017c). Schwere neurologische UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) sowie neurologische SUE traten mit einer Häufigkeit von jeweils 13,3 % (6/45) auf. Es traten keine neurologischen Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 4$  auf. Bis auf eines klangen alle schweren neurologischen UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) mit einer maximalen Dauer von 15 Tagen ab (Martinelli 2017).

Bei vier Patienten (9,9 %) in der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde ein CRS berichtet, wobei keines dieser Ereignisse schwer (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder schwerwiegend war.

Die Häufigkeit der Infusionsreaktionen unter Berücksichtigung der Infusionsdauer lag bei 46,7 % (21/45) unter Blinatumomab. Schwere Infusionsreaktionen unter Berücksichtigung der Infusionsdauer (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten bei drei Patienten (6,7 %) und schwerwiegende Infusionsreaktionen bei einem Patienten auf.

Infektionen wurden in der Studie bei einer Behandlung mit Blinatumomab mit einer Häufigkeit von 48,9 % (22/45) berichtet. Schwere Infektionen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten bei 24,4 % (11/45) und schwerwiegenden Infektionen bei 20,0 % (9/45) der Patienten auf.

Die Häufigkeit erhöhter Leberwerte lag bei 17,8 % (8/45). Bei 13,3 % (6/45) der Patienten traten schwere erhöhte Leberwerte (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf und bei einem Patient 2,2 % (1/45) wurde dieses Ereignis als schwerwiegend erfasst.

Ein schweres Tumorlyse-Syndrom (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) trat bei einem Patienten (2,2 %) auf.

Bei 46,7 % der Patienten (21/45) trat eine Neutropenie auf, bei 33,3 % der Patienten (15/45) lag eine schwere Neutropenie (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) vor und bei 8,9 % (4/45) war die Neutropenie schwerwiegend.

Zusätzlich wurden Medikationsfehler bei der Behandlung erfasst – jene traten in der Studie bei zwei der mit Blinatumomab behandelten Patienten mit schwerwiegendem Ausmaß auf (4,4 %). Schwere Medikationsfehler (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) wurden bei der Behandlung mit Blinatumomab nicht beobachtet.

Pankreatitis, Immunogenität, Lymphopenie oder Kapillarlecksyndrom wurden nicht berichtet.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die UE gesamt, Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT anhand der deskriptiven Analyse der Studie 20120216 (ALCANTARA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

SOC PT	Studie 20120216 (ALCANTARA) (N = 45) n (%)
<b>UE<sup>a</sup> gesamt nach SOC / PT bei <math>\geq 10</math> % der Patienten</b>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	33 (73,3)
Febrile Neutropenie	18 (40,0)
Anämie	13 (28,9)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
Leukozytose	4 (8,9)
<b>Herzerkrankungen</b>	9 (20,0)
Tachykardie	4 (8,9)
<b>Augenerkrankungen</b>	6 (13,3)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	29 (64,4)
Diarrhö	9 (20,0)
Obstipation	7 (15,6)
Übelkeit	7 (15,6)
Erbrechen	6 (13,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort</b>	40 (88,9)
Fieber	26 (57,8)
Peripheres Ödem	8 (17,8)
Schmerz	8 (17,8)
Asthenie	6 (13,3)
Fatigue	6 (13,3)
Brustschmerz	5 (11,1)
Schüttelfrost	4 (8,9)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	10 (22,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	22 (48,9)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	5 (11,1)
Sepsis	4 (8,9)
Infektion der Harnwege	4 (8,9)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	6 (13,3)
<b>Untersuchungen</b>	21 (46,7)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	7 (15,6)

SOC PT	Studie 20120216 (ALCANTARA) (N = 45) n (%)
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (13,3)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	19 (42,2)
Hypokaliämie	8 (17,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	25 (55,6)
Knochenschmerz	9 (20,0)
Muskuloskelettaler Schmerz	5 (11,1)
Gelenkschmerz	4 (8,9)
Rückenschmerz	4 (8,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	25 (55,6)
Kopfschmerz	15 (33,3)
Parästhesie	6 (13,3)
Schwindel	4 (8,9)
Tremor	4 (8,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	10 (22,2)
Delirium	5 (11,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	5 (11,1)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	18 (40,0)
Dyspnoe	6 (13,3)
Husten	5 (11,1)
Nasenbluten	5 (11,1)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	22 (48,9)
Rötung	5 (11,1)
Petechien	4 (8,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	13 (28,9)
Hypotonie	6 (13,3)
Hypertonie	4 (8,9)
<b>Schwere UE<sup>a</sup> (CTCAE Grad <math>\geq</math> 3) nach SOC / PT bei <math>\geq</math> 5 % der Patienten</b>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	28 (62,2)
Febrile Neutropenie	12 (26,7)
Thrombozytopenie	10 (22,2)
Anämie	7 (15,6)
Leukozytose	3 (6,7)
Neutropenie	3 (6,7)
Leukopenie	2 (4,4)

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

SOC PT	Studie 20120216 (ALCANTARA) (N = 45) n (%)
<b>Herzerkrankungen</b>	3 (6,7)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	2 (4,4)
Aplasie	2 (4,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	3 (6,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort</b>	11 (24,4)
Fieber	5 (11,1)
Schmerz	4 (8,9)
Asthenie	2 (4,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	11 (24,4)
Sepsis	4 (8,9)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)
<b>Untersuchungen</b>	9 (20,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (11,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (4,4)
Leukozytenzahl vermindert	2 (4,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	5 (11,1)
Hypokaliämie	2 (4,4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	6 (13,3)
Knochenschmerz	2 (4,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (15,6)
Kopfschmerz	3 (6,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	5 (11,1)
Nasenbluten	2 (4,4)
Atemversagen	2 (4,4)
<b>SUE<sup>a</sup> nach SOC / PT bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</b>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	8 (17,8)
Febrile Neutropenie	4 (8,9)
Leukozytose	2 (4,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	2 (4,4)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort</b>	6 (13,3)
Nicht-kardialer Brustschmerz	2 (4,4)

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

SOC PT	Studie 20120216 (ALCANTARA) (N = 45) n (%)
Fieber	2 (4,4)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	2 (4,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	9 (20,0)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	3 (6,7)
Sepsis	3 (6,7)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	2 (4,4)
<b>Untersuchungen</b>	2 (4,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	2 (4,4)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	3 (6,7)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (15,6)
Tremor	3 (6,7)
<b>Produktprobleme</b>	2 (4,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (6,7)
Atemversagen	2 (4,4)
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE<sup>a</sup> nach SOC / PT</b>	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (2,2)
Neutropenie	1 (2,2)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	1 (2,2)
Akute Graft-versus-Host-Reaktion	1 (2,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	1 (2,2)
Infektion der Lunge	1 (2,2)
<p>a: UE, welche während des gesamten Studienzeitraums zwischen der ersten Infusion mit Blinatumomab und 30 Tage nach Ende der letzten Infusion auftraten, sind als UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) definiert. UE, die vor der ersten Infusion mit Blinatumomab begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full-Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; PT: Preferred Term; SOC: Systemorgan-klasse; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Amgen 2020d)</p>	

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) traten vor allem UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (73,3 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (88,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (64,4 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55,6 %) sowie Erkrankungen des Nervensystems (55,6 %) auf. Die häufigsten UE nach PT waren febrile Neutropenie (40,0 %), Fieber (57,8 %), Diarrhö (20,0 %), Knochenschmerz (20,0 %) und Kopfschmerz

(33,3 %). Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten vor allem in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (62,2 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (24,4 %) sowie in den PT febrile Neutropenie (26,7 %), Thrombozytopenie (22,2 %), Anämie (15,6 %) und Fieber (11,1 %) auf. SUE wurden am häufigsten bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,8 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20,0 %) sowie bei den PT febrile Neutropenie (8,9 %), Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (6,7 %) und Sepsis (6,7 %) berichtet. Alle UE nach SOC / PT, die zum Therapieabbruch führten, traten jeweils bei einem Patienten auf.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx>; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Die Voraussetzungen für die Durchführung einer Meta-Analyse sind nicht gegeben.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

#### **4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Für Orphan Drugs ist eine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

**4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
20120216 (ALCANTARA) (NCT02000427)	ja  (ClinicalTrialsGOV 2018; EU-Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2018, 2019)	ja  (Amgen 2015b, 2017c, 2018b)	ja  (Amgen 2017a, 2019a, 2019b; Martinelli 2017; Rambaldi 2020)
20160462	nein	ja  (Amgen 2018a, 2018b)	ja  (Rambaldi 2020)

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

#### Evidenzlevel

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption basiert in der vorliegenden Nutzenbewertung auf den Daten der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase II Studie 20120216 (ALCANTARA) und den Daten einer retrospektiven Kohortenstudie (20160462). Für die Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wurde die multizentrische, randomisierte kontrollierte, offene Phase III Studie 00103311 (TOWER) herangezogen. Zudem wurde wie in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben ein PS-basiertes Verfahren angewandt, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Verhältnis zur Salvage-Therapie in Bezug auf das Gesamtüberleben und der kompletten Remission (CR/CRh) bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption zu bestimmen.

Gemäß § 11 des 2. Kapitels der Verfo des G-BA handelt es sich bei einarmigen Interventionsstudien um Studien des Evidenzlevels IV. Die für den PS-adjustierten indirekten Vergleich herangezogene Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie, die ebenfalls dem Evidenzlevel IV zugeordnet werden kann.

#### Studienqualität

Bei der Studie 20120216 (ALCANTARA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie mit Blinatumomab als Studienmedikation. Die Studie 20160462 ist eine retrospektive Kohortenstudie, die anhand eines PS-basierten Verfahrens an die Studie 20120216 (ALCANTARA) angeglichen wurde. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund des Studiendesigns von einarmigen Studien grundsätzlich nicht bewertet bzw. ist auf Endpunktebene nicht bestimmbar. Aufgrund der standardisierten Erfassung und der eindeutigen und objektiven Bestimmung und Bewertung einzelner patientenrelevanter Endpunkte (wie zum Beispiel Endpunkte zum Ansprechen und zum Gesamtüberleben) lassen sich dennoch belastbare Nutzensaussagen treffen. Die Studie 00103311 (TOWER) ist eine offene RCT mit Blinatumomab als Studienmedikation im Vergleich zu Salvage-Chemotherapie(n). Das Verzerrungspotenzial der Studie 00103311 (TOWER) wird als niedrig bewertet.

In den Studienberichten wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte identifiziert, die die Aussagekraft der Studienergebnisse beeinflusst

haben könnten. Die Studienergebnisse wurden in den Studienberichten entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt dargestellt.

### **Validität der Endpunkte**

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 00103311 (TOWER) sowie in der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der betrachteten Endpunkte können Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden, die als **Anhaltspunkt** einzustufen sind.

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

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

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

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

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

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.2.3 unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

### **Zusammenschau der Ergebnisse (Abschnitt 4.3.2.3) und therapeutische Bedeutung**

Die B-Vorläufer ALL ist eine lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten, schlechten Heilungsaussichten und kurzen Überlebenszeiten (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) (ACS 2018; Bassan 2011; Faderl 2010; Gökbuget 2012b; Hourigan 2011; Kantarjian 2010). Etwa 30 – 50 % der Erwachsenen und etwa 3 % der Kinder mit B-Vorläufer ALL weisen eine Ph+-Erkrankung auf (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2.3). Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien erfolgt die Behandlung der B-Vorläufer ALL in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten, wobei Patienten mit einer Ph+ Mutation zu den Hochrisikopatienten zählen. Sowohl für neu diagnostizierte als auch für r/r Ph+ ALL kommen in der Regel TKIs in Kombination mit Chemotherapien zum Einsatz (Gökbuget 2015; Gökbuget 2017). Allerdings ist die Prognose für Patienten mit rezidivierter Erkrankung trotz Verfügbarkeit von TKIs (einschließlich Substanzen der zweiten und späterer Generationen) nach wie vor schlecht (Abou Dalle 2019) und für Patienten mit r/r Ph+ B-ALL, die alle verfügbaren TKI-basierten Therapieoptionen ausgeschöpft haben, stand bis vor Kurzem routinemäßig nur eine Salvage-Polychemotherapie oder eine palliative Behandlung zur Verfügung. Seit kurzem sind darüber hinaus bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab Ozagamicin (ein gegen CD22 gerichteter monoklonaler Antikörper, der kovalent an das Zytotoxin Calicheamicin gebunden ist) und bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel zugelassen.

Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet einen alternativen Wirkmechanismus als TKIs, Inotuzumab Ozagamicin und CAR-T und ist daher ein wichtiger Baustein zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Durch die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Blinatumomab erhalten diese Patienten eine erneute Chance auf das Erreichen einer Remission und ein verlängertes Überleben.

Im Abschnitt 4.3.2.3 wurde der medizinische Nutzen von Blinatumomab aufgezeigt und gegenüber Vergleichstherapien mittels eines PS-basierten Verfahrens quantifiziert. Die zu erbringenden Nachweise werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassungsstudie 20120216 (ALCANTARA) sowie auf Basis eines PS-adjustierten Vergleichs mit der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 gegenüber einer Salvage-Therapie dargestellt.

Die Studie 20120216 (ALCANTARA) ist eine multizentrische (19 Studienzentren), einarmige, offene Phase II Studie, in der 45 Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL Blinatumomab

entsprechend der Fachinformation (Amgen 2020c) erhalten haben. Die Studie 20160462 ist eine retrospektive Kohortenstudie, in der das CR/CRh und das Gesamtüberleben von 55 erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL und TKI-Vorbehandlung untersucht wurde, die zwischen 2000 und 2017 in Spanien oder Italien eine Salvage-Therapie erhalten haben. Die Patientencharakteristika der beiden Studien waren grundsätzlich vergleichbar und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ph+ ALL betrifft häufig Personen im erwerbsfähigen Alter (Katz 2015). So betrug das mediane Alter der Patienten in der Studie 20120216 (ALCANTARA) 55 Jahre und 53 Jahre in der Studie 20160462 (vgl. Tabelle 4-32). Die Patienten beider Studien waren zu Studienbeginn bereits intensiv mit TKIs vorbehandelt und 68,9 % (20120216 (ALCANTARA)) respektive 87,3 % (20160462) der Patienten hatten mindestens eine vorangegangene Salvage-Therapie erhalten.

Die Ergebnisse der Studien 20120216 (ALCANTARA) und 20160462 unterstreichen somit den wichtigen Beitrag von Blinatumomab zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs für die Zielpopulation, der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Durch den Einsatz von Blinatumomab erreicht eine hohe Zahl der Patienten, die bisher schwer zu behandeln waren, eine CR und komplette MRD-Remission, was die Chance auf Heilung mittels potentiell kurativer alloHSZT bzw. auf ein verlängertes Überleben unter verbesserter Lebensqualität wesentlich erhöht.

Der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend zusammenfassend dargestellt (vgl. Tabelle 4-38).

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Ergebnisse

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup> Median (Monate)	0,83 [0,48; 1,41] 9,0 vs. 6,0		<b>Gering</b>
<b>Morbidität</b>				
<b>Komplette Remission</b>				
Komplette Remission (CR/CRh) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>c</sup>	1,78 [0,66; 4,81]		<b>Gering</b>
Rate der kompletten Remission (CR/CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	16/45 (35,6) [21,9; 51,2]	15/55 (27,3) [17,3; 40,2]	
Rate der kompletten Remission (CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	14/45 (31,1) [18,2; 46,6]	14/55 (25,5) [15,8; 38,3]	
Rate der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	

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

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
Rate der kompletten Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	2/45 (4,4) [0,5; 15,1]	1/55 (1,8) [0,3; 9,6]	
<b>Rate der alloHSZT</b>				
Rate der alloHSZT bei Patienten mit CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	–	<b>Gering</b>
<b>Komplette MRD-Remission</b>				
Rate der kompletten MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	18/45 (40,0) [25,7; 55,7]	–	<b>Gering</b>
<b>Symptomatik</b>				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptome – Studie 00103311 (TOWER)				<b>Gering</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Dauer bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität – Studie 00103311 (TOWER)				<b>Gering</b>
<b>Sicherheitsrelevante Endpunkte</b>				
UE gesamt <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	<b>kein zusätzlicher Schaden</b>
UE CTCAE Grad ≤ 2 <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	45/45 (100,0) [92,1; 100,0]	–	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	38/45 (84,4) [70,5; 93,5]	–	
SUE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	28/45 (62,2) [46,5; 76,2]	–	
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	3/45 (6,7) [1,4; 18,3]	–	
Tod aufgrund von UE <sup>d</sup>	n/N (%) [95 %-KI]	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]	–	
<p>a: Berechnung mittels eines PS-basierten Verfahrens (ATT, IPTW).</p> <p>b: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</p> <p>c: Das OR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurden mittels logistischer Regression berechnet.</p> <p>d: Deskriptive Analyse. Berechnung des 95%-KI auf Basis der Clopper-Pearson (Exakt) Methode.</p>				

Kategorie Endpunkt	Parameter	Studie		Ausmaß des Zusatz- nutzens
		20120216 (ALCANTARA)	20160462	
alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; ATT: Average Treatment Effect on the Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des peripheren Blutbildes; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weights; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im FAS; n.b.: nicht bestimmbar; Ph: Philadelphia-Chromosom; OR: Odds Ratio; PS: Propensity Score; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.				

### **Mortalität**

Bei der ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit hoher Sterblichkeit. Wenn Erwachsene an ALL versterben, sterben sie durchschnittlich 23 bis 39 Jahre zu früh. Die aufgrund der ALL verlorenen Lebensjahre (Years of Life Lost, YLL) übersteigen bei weitem jene anderer, häufigerer maligner Erkrankungen. In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt (Katz 2015). Unter Blinatumomab wird gegenüber einer Salvage-Therapie in einer intensiv vorbehandelten r/r Patientenpopulation ein um drei Monate längeres medianes Gesamtüberleben erreicht (9,0 vs. 6,0 Monate) und das Sterberisiko um 17 % gesenkt (HR = 0,83; 95 %-KI [0,48; 1,41]).

Das Ergebnis des PS-basierten Verfahrens zeigt mit Blinatumomab eine deutliche Reduktion des Sterberisikos sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber einer Salvage-Therapie. Insgesamt wird daher für die Kategorie Mortalität ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet.

### **Morbidität**

Die Ph+ ALL ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und gilt als Hochrisiko-Merkmal verbunden mit schnellem Krankheitsfortschreiten und schlechten Heilungsaussichten (DGHO 2020; GPOH 2016; NCCN 2020a). Vor dem Aufkommen von TKIs hatten Erwachsene, bei denen eine Ph+ ALL diagnostiziert wurde, eine Langzeitüberlebensrate von nur 10 % bis 20 %. Die Einführung von TKIs hat insgesamt zu einer Verbesserung des Überlebens geführt, jedoch führen rasche Therapieresistenzen zu schlechten Ergebnissen hinsichtlich des Ansprechens bei Patienten mit Ph+ ALL. Die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL ist zudem durch zwei vorangegangene TKI-Behandlungen intensiv vorbehandelt und hat alle weiteren Behandlungsoptionen ausgeschöpft.

Für die Morbidität wurden die Endpunkte CR, Rate der alloHSZT und MRD-Remission untersucht. Aufgrund der Seltenheit von Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption (in Deutschland 6 – 12 Patienten - vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2.3) und der daraus resultierenden limitierten Datenlage wurde zusätzlich die Studie 00103311 (TOWER) für die Endpunkte Symptomatik und Lebensqualität herangezogen.

### *Komplette Remission*

Ziel bei der Therapie der r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL ist es, eine CR zu erreichen – unabhängig der Behandlungslinie (DGHO 2020; Kompetenznetz Leukämie 2017; NCCN 2020a). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen wurden auch eine CRh und eine CRi miteingeschlossen. Jeder dieser Endpunkte setzt eine relevante Reduktion der Blasten um  $\leq 5\%$  voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, jedoch eine Verminderung der Symptomlast auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Im PS-adjustierten Vergleich zeigten Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine um 78 % höhere Chance eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen, gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten (OR = 1,78; 95 %-KI [0,66; 4,81]). Die Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen lag bei Patienten unter Blinatumomab bei 35,6 % und somit höher als bei Patienten unter Salvage-Therapie mit 27,3 %. Auch bei weiteren Endpunkten zur CR zeigten die Patienten mit Blinatumomab ein höheres Ansprechen und somit einen Vorteil gegenüber Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten: CR (Blinatumomab: 31,1 % vs. Salvage-Therapie 25,5 %), CRh (Blinatumomab: 4,4 % vs. Salvage-Therapie 1,8 %) und CRi (Blinatumomab: 4,4 % vs. Salvage-Therapie 1,8 %).

Des Weiteren waren die Ansprechraten (CR/CRh) auf Blinatumomab in der Studie 20120216 (ALCANTARA) zwischen jüngeren (im Alter von unter 55 Jahren) und älteren Erwachsenen (55 Jahre und älter) vergleichbar, was den Ergebnissen aus der Ph- ALL entspricht (Kantarjian 2016).

### *Rate der alloHSZT*

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz (DGHO 2020; Fielding 2011; Forman 2013; NCCN 2020a). Der Erhalt einer alloHSZT nach erreichter stabiler CR ist somit das Hauptziel der Behandlung von Patienten mit r/r B-Vorläufer ALL und ein wesentlicher Bestandteil der Postremissionstherapie (DGHO 2020; NCCN 2020a). Von den Patienten, die innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab eine CR/CRh erreicht haben (n = 16), haben 43,8 % (7/16) nachfolgend eine alloHSZT erhalten. Somit haben Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL – trotz vorheriger Ausschöpfung der Therapieoptionen – durch die Behandlung mit Blinatumomab eine neue Chance auf Heilung erhalten.

### *Komplette MRD-Remission*

Die MRD-Remission kann auch als ein tiefes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden und ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose dieser Patienten darstellt (Berry 2017; Brüggemann 2012a; Topp 2012) (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 40 % der Patienten eine komplette MRD-Remission, somit ein tiefes Ansprechen und eine Verbesserung des

Gesundheitszustands. Blinatumomab induzierte bei 88 % (14 von 16 Patienten) der Ph+ ALL-Patienten, die eine CR/CRh erreichten, ein vollständiges MRD-Ansprechen, was darauf hinweist, dass Blinatumomab eine wirksame Brücke zur Transplantation darstellt.

### *Symptomatik*

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden keine Daten zur Symptomatik erhoben. Auch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche ergab keine Publikationen zur Symptomatik bei der sehr seltenen Patientepopulation von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption.

Im Nutzendossier von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL aus dem Jahr 2017 wurde die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen (Amgen 2017a). Blinatumomab wies für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme der Symptomskala zur Insomnie, eine gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) statistisch signifikante Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Verschlechterung um eine klinisch relevante Größe von  $\geq 10$  Punkten auf. Das Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte war bei Patienten, die Blinatumomab erhielten, in sämtlichen Symptomskalen verzögert im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm behandelt wurden (G-BA 2017b). Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) der unterstützenden Analyse für die mittlere Veränderung der Punktwerte zu Baseline waren konsistent zur Hauptanalyse. Da davon ausgegangen werden kann, dass der Effekt von Blinatumomab auf die Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019), wird dies in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls für die Symptomatik angenommen. Damit können die Ergebnisse zur Symptomatik der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL übertragen und herangezogen werden.

### *Fazit zur Morbidität*

Anhand der höheren Rate der CR sowie der MRD-Remission unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie und unter Berücksichtigung der Datenlage und der Schwere der Erkrankung sowie der intensiv vorbehandelten und seltenen Patientepopulation leitet sich ein **geringer** Zusatznutzen ab.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) sind keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben worden. Auch die systematische Literaturrecherche und Registerrecherche ergab keine Publikationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der sehr seltenen Patientepopulation von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption.

Im Nutzendossier von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit r/r Ph- B-Vorläufer ALL aus dem Jahr 2017 wurde die Studie 00103311 (TOWER) zur Bewertung der Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens herangezogen (Amgen 2017a). Bei der Mehrzahl der Patienten in der Studie 00103311 (TOWER) kam es trotz der schwerwiegenden

Grunderkrankung, während der Mono-Immuntherapie mit Blinatumomab in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens sowie im allgemeinen Gesundheitszustand zu keiner klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität um  $\geq 10$  Punkte (G-BA 2017b). Im Vergleich zu Patienten, die Salvage-Chemotherapie(n) erhalten haben, war eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität um  $\geq 10$  Punkte bei Patienten unter Blinatumomab im allgemeinen Gesundheitszustand sowie in den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion signifikant verzögert. Die Ergebnisse der Studie 00103311 (TOWER) zur mittleren Veränderung der Punktwerte zu Baseline zeigen, dass die per EORTC QLQ-C30 bewertete Lebensqualität der Patienten über den Studienverlauf hinweg stabil bleibt. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt von Blinatumomab hinsichtlich der Lebensqualität unabhängig vom Ph-Status ist (CADTH 2019). Damit können die Ergebnisse zur Lebensqualität der Studie 00103311 (TOWER) für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL übertragen und herangezogen werden.

Insgesamt wird anhand der Auswertung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie 00103311 (TOWER), deren Ergebnisse zur Lebensqualität auf Patienten mit Ph+ ALL übertragbar sind und unter Berücksichtigung der Datenlage und Schwere der Erkrankung, ein **geringer** Zusatznutzen abgeleitet.

### **Sicherheit**

Die Sicherheit von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL wurde anhand der Studie 20120216 (ALCANTARA) bewertet. Nebenwirkungen einer Blinatumomab-Therapie treten meist nur in den ersten Tagen auf und sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel.

Bei allen Patienten trat mindestens ein UE nach Therapiebeginn auf (vgl. Tabelle 4-38). Ebenfalls berichteten alle Patienten mindestens ein UE (CTCAE Grad  $\leq 2$ ). Darüber hinaus traten bei 84,4 % der Patienten schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf. SUE wurden bei 62,2 % der Patienten berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Blinatumomab bei 6,7 % der Patienten auf. Fünf von 45 Patienten (11,1 %) verstarben in Folge eines UE.

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE jeglichen Schweregrades, schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und SUE ohne Progressionsereignisse zeigten keinen Unterschied zu den Analysen, in denen die Progressionsereignisse berücksichtigt wurden.

UE von besonderem Interesse bei der Behandlung mit Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein CRS. Bei den neurologischen Ereignissen handelte es sich größtenteils um nicht schwere Ereignisse (CTCAE Grad  $\leq 2$ ) (62,2 %). Bei sechs Patienten (13,3 %) traten schwere neurologische Ereignisse (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) bzw. als schwerwiegendes Ereignis auf. Es traten keine neurologischen Ereignisse von CTCAE Grad  $\geq 4$  oder tödliche neurologische Ereignisse auf, und bei keinem Patienten musste die Blinatumomab-Therapie wegen eines neurologischen Ereignisses abgebrochen werden. Bei insgesamt vier Patienten (8,9 %) trat ein CRS jeglichen Schweregrades auf und bei einem

Patienten als schwerwiegendes Ereignis (2,2 %). Es wurden keine schweren (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) oder tödlichen CRS berichtet, und bei keinem Patienten musste die Blinatumomab-Therapie wegen eines CRS unter- oder abgebrochen werden.

Des Weiteren wurden bei 48,9 % der Patienten Infektionen berichtet, die überwiegend nicht schwer (CTCAE Grad  $\leq 2$ ) waren. Infektionen sind bei den durch ihre Grunderkrankung und die Vortherapien erheblich immunkompromittierten Patienten eine typische Symptomatik und Komplikation. Die klinisch besonders relevante Häufigkeit an schweren Infektionen (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) lag bei 24,4 %. Zudem traten bei 53,3 % der Patienten schwere Zytopenien (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) auf, bei 8,9 % der Patienten wurden Zytopenien als schwerwiegend berichtet.

In der Studie 20120216 (ALCANTARA) traten vor allem UE der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (88,9 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (73,3 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (64,4 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (55,6 %) sowie Erkrankungen des Nervensystems (55,6 %) auf. Die häufigsten UE nach PT waren febrile Neutropenie (40,0 %) und Fieber (57,8 %). Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) traten vor allem in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (62,2 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (24,4 %) sowie in den PT febrile Neutropenie (26,7 %) und Thrombozytopenie (22,2 %) auf. SUE wurden am häufigsten bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (17,8 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (20,0 %) sowie bei den PT febrile Neutropenie (8,9 %), Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt (6,7 %) und Sepsis (6,7 %) berichtet.

Das Nebenwirkungsprofil von Blinatumomab entsprach dem aus früheren Studien mit Blinatumomab. Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab, wie bereits in der randomisierten Studie 00103311 (TOWER) gezeigt, eine deutlich bessere Verträglichkeit als Salvage-Chemotherapie(n) auf.

Insgesamt ist **kein zusätzlicher Schaden** durch Blinatumomab belegt.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der Großteil aller Patienten (34/45; 75,6 %) des FAS aus der Studie 20120216 (ALCANTARA) wurde in Europa rekrutiert. In der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) wurden ausschließlich Patienten in Europa eingeschlossen. Mehr als 86 % in der Studie 20120216 (ALCANTARA) waren kaukasischer Abstammung.

Die gewählten Therapieregime der Studie 20160462 entsprechen den verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie 20120216 (ALCANTARA) und der retrospektiven Kohortenstudie (20160462) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Zusammenfassung der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption**

Blinatumomab, ein BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt mit neuartigem Wirkprinzip, ist ein innovativer Wirkstoff für erwachsene Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption. Blinatumomab trägt erheblich dazu bei, den noch immer bestehenden hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei dieser sehr seltenen, lebensbedrohlichen Erkrankung zu decken. Bis dato liegen keine klaren Therapieempfehlungen in den Leitlinien vor, so dass bei Patienten im Falle eines Rezidivs überwiegend die Behandlung im Rahmen einer Einzelfallentscheidung stattfindet. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen intensiv vorbehandelten Patienten ohne alternative Behandlungsoptionen eine neue und wirksame Therapieoption anzubieten und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung.

Zusammenfassend ergibt sich ein **geringer** Zusatznutzen von Blinatumomab für Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsmöglichkeiten. Bei der Patientenpopulation handelt es sich um intensiv vorbehandelte und bisher schwer zu behandelnde Patienten mit gravierenden krankheitsbedingten Symptomen (vgl. Modul 3 D, Abschnitt 3.2). Der Zusatznutzen leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer nahezu austherapierten, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Verlängerung des Überlebens unter Blinatumomab (9 Monate vs. 6 Monate unter Salvage-Therapie im Vergleichsarm), sowie eine deutliche Reduktion des Sterberisikos um 17 %.
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 78 % unter Blinatumomab im Vergleich zur Salvage-Therapie, eine komplette Remission (CR/CRh) zu erreichen, unabhängig vom Alter der Patienten.
- Ermöglichung einer alloHSZT bei 44 % der Patienten mit CR/CRh.
- Erreichung einer kompletten MRD-Remission bei 40 % der Patienten.
- Eine gute und gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) deutlich überlegene Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil.
- Linderung bzw. Beseitigung der krankheitsspezifischen Symptome und somit gleichzeitige Erhöhung der Lebensqualität.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der

betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens als **Anhaltspunkt** einzustufen.

Bei der sehr seltenen Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption besteht ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Blinatumomab steht den betroffenen Patienten eine wirksame immunonkologische Therapieoption zur Verfügung, die das Überleben verlängert, krankheitsbedingte schwerwiegende Symptome abschwächt, die Erkrankung spürbar lindert und die Chance auf Heilung nach TKI-Versagen im Vergleich zu bisherigen Therapien deutlich erhöht.

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

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

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit r/r Ph+ CD19+ B-Vorläufer ALL nach Versagen $\geq 2$ TKIs und ohne alternative Behandlungsoption	Gering

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend. Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich vorgenommen.

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

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

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Zulassungsstudie von Blinatumomab (20120216 (ALCANTARA)) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben und komplette Remission (CR/CRh) ein historischer Vergleich gegenüber einer Salvage-Therapie auf der Basis der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 durchgeführt. Zur Adjustierung für potenzielle Confounder wurde ein PS-basiertes Verfahren verwendet. Zur Identifizierung von Studien in der untersuchten Indikation wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, Abschnitt 4.2.3.3 und Abschnitt 4.2.3.4). Zudem wurde für die Endpunkte Symptomatik und Lebensqualität die randomisierte kontrollierte Studie 00103311 (TOWER) herangezogen. Diese Endpunkte wurden in der Studie 20120216 (ALCANTARA) nicht erfasst. Auch wenn die in der Studie 00103311 (TOWER) untersuchte Patientenpopulation nicht dem vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht, so sind ihre Ergebnisse dennoch auf die zu betrachtende erwachsene Patientenpopulation mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen  $\geq 2$  TKIs und ohne alternative Behandlungsoption übertragbar (CADTH 2019).

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Abou Dalle I., Kantarjian H. M., Short N. J. et al. 2019. *Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors*. American Journal of Hematology 94 (12), S. 1388–1395.
3. American Cancer Society (ACS) 2018. *What Is Acute Lymphocytic Leukemia?* Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>, abgerufen am: 30.10.2020.
4. Amgen 2013a. *Statistischer Analyseplan der Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Data on file.
5. Amgen 2013b. *Studienprotokoll der Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Data on file.

6. Amgen 2014a. *Statistischer Analyseplan der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
7. Amgen 2014b. *Studienprotokoll der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
8. Amgen 2015a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO<sup>®</sup>) - Modul 4 A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1259/2015-12-15\\_Modul4A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1259/2015-12-15_Modul4A_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
9. Amgen 2015b. *Interim-Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
10. Amgen 2016. *Studienbericht der Primäranalyse der Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Data on file.
11. Amgen 2017a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO<sup>®</sup>) - Modul 4 A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12\\_Modul4A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12_Modul4A_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
12. Amgen 2017b. *Finaler Studienbericht der Studie 00103311 (TOWER): A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study)*. Data on file.
13. Amgen 2017c. *Studienbericht der Studie 20120216 (ALCANTARA): A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)*. Data on file.
14. Amgen 2017d. *Studienprotokoll der Studie 20160462*. Data on file.
15. Amgen 2017e. *Zusätzliche Analysen der Studie 00103311 (TOWER)*. Data on file.
16. Amgen 2018a. *Studienbericht der Studie 20160462: A Retrospective Cohort Study of Salvage Treatment Outcomes Among Adult Patients With Relapsed or Refractory*

*Philadelphia-chromosome Positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Data on file.

17. Amgen 2018b. *Studienbericht: Propensity Score Analysis of Overall Survival and the Rate of Complete Remission or Complete Remission With Partial Hematological Recovery Among Adult Patients With Philadelphia-positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*. Data on file.
18. Amgen 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 B - Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13\\_Modul4B\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
19. Amgen 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 C - Als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2966/2019-02-13\\_Modul4C\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2966/2019-02-13_Modul4C_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
20. Amgen 2020a. *Blinatumomab Clinical Studies Summary Table*. Data on file.
21. Amgen 2020b. *Blinatumomab Investigator-Sponsored Clinical Studies*. Data on file.
22. Amgen 2020c. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Dezember 2020*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 12.01.2021.
23. Amgen 2020d. *Zusätzliche Analysen der Studie 20120216 (ALCANTARA)*. Data on file.
24. Amgen 2020e. *Zusätzliche Analysen der Studie 20160462*. Data on file.
25. Amgen 2020f. *Zusätzliche Analysen des Propensity Score-basierten historischen Vergleichs*. Data on file.
26. Austin P. C. 2011. *An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies*. *Multivariate Behavioral Research* 46 (3), S. 399–424.
27. Austin P. C. 2013. *The performance of different propensity score methods for estimating marginal hazard ratios*. *Statistics in Medicine* 32 (16), S. 2837–2849.
28. Bassan R. und Hoelzer D. 2011. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. *Journal of Clinical Oncology* 29 (5), S. 532–543.
29. Bergfelt E., Kozlowski P., Ahlberg L. et al. 2015. *Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a*

- Swedish registry-based study*. Medical Oncology (Northwood, London, England) 32 (4), S. 135.
30. Berry D. A., Zhou S., Higley H. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis*. JAMA oncology 3 (7), S. e170580.
31. Borowitz M. J., Wood B. L., Devidas M. et al. 2015. *Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232*. Blood 126 (8), S. 964–971.
32. Brentjens R. J., Davila M. L., Riviere I. et al. 2013. *CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia*. Science Translational Medicine 5 (177), S. 177ra38.
33. Brookhart M. A., Schneeweiss S., Rothman K. J. et al. 2006. *Variable selection for propensity score models*. American Journal of Epidemiology 163 (12), S. 1149–1156.
34. Brüggemann M., Gökbuget N. und Kneba M. 2012a. *Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle*. Seminars in Oncology 39 (1), S. 47–57.
35. Brüggemann M. und Kotrova M. 2017. *Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation*. Blood Advances 1 (25), S. 2456–2466.
36. Brüggemann M., Raff T. und Kneba M. 2012b. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* Blood 120 (23), S. 4470–4481.
37. Bullinger M. und Schmidt S. 2006. *Kapitel 41: Methoden zur Lebensqualitätsbewertung in der Onkologie*. S. 2505-2516, in: Schmoll, Höffken, Possinger (Hg.), *Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Teil 1 - Epidemiologie, Tumorbiologie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
38. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, abgerufen am: 29.07.2020.
39. Caliendo M. und Kopeinig S. 2005. *Some Practical Guidance for the Implementation of Propensity Score Matching*. Verfügbar unter: <http://ftp.iza.org/dp1588.pdf>, abgerufen am: 28.10.2020.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019. *pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report: Blinatumomab (Blincyto) for Philadelphia chromosome positive Acute Lymphoblastic Leukemia*. Verfügbar unter: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10146BlinatumomabPh%2BALL\\_FnCGR\\_04April2019\\_REDACT\\_POST\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10146BlinatumomabPh%2BALL_FnCGR_04April2019_REDACT_POST_final.pdf), abgerufen am: 12.08.2020.

41. Cancer.Net 2017. *Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL: Treatment Options*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>, abgerufen am: 28.10.2020.
42. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al. 2007. *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology* 25 (5), S. 579–586.
43. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in Adults With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02000427 / 2006-006520-19. NCT02000427 / 20120216 2006-006520-19*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427>, abgerufen am: 03.12.2020.
44. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. *Journal of Clinical Oncology* 29 (1), S. 89–96.
45. Cole S. R. und Hernán M. A. 2004. *Adjusted survival curves with inverse probability weights*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 75 (1), S. 45–49.
46. Cuong N. V. 2013. *Which covariates should be controlled in propensity score matching? Evidence from a simulation study*. *Statistica Neerlandica* 67 (2), S. 169–180.
47. Des Jarlais D. C., Lyles C. und Crepaz N. 2004. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. *American Journal of Public Health* 94 (3), S. 361–366.
48. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) 2020. *LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*. Verfügbar unter: [http://www.dag-kbt.de/Leitlinie\\_zur\\_allogenen\\_SCT.html](http://www.dag-kbt.de/Leitlinie_zur_allogenen_SCT.html), abgerufen am: 28.10.2020.
49. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 16.10.2020.
50. Elm E. von, Altman D. G., Egger M. et al. 2007. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. *The Lancet* 370 (9596), S. 1453–1457.
51. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic: 2013-000706-36. 2013-000706-36 / 20120216*. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000706-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36), abgerufen am: 03.12.2020.

52. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
53. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
54. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment report BLINCYTO: International non-proprietary name: blinatumomab. Procedure No. EMEA/H/C/003731/II/0011*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 11.01.2020.
55. Faderl S., O'Brien S., Pui C.-H. et al. 2010. *Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies*. *Cancer* 116 (5), S. 1165–1176.
56. Fielding A. K. 2011. *Current Treatment of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Hematology* 0 (0), S. 231–237.
57. Forman S. J. und Rowe J. M. 2013. *The myth of the second remission of acute leukemia in the adult*. *Blood* 121 (7), S. 1077–1082.
58. Fung F. Y., Li M., Breunis H. et al. 2013. *Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia*. *Leukemia Research* 37 (3), S. 274–279.
59. Gaipa G., Basso G., Biondi A. et al. 2013. *Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 84 (6), S. 359–369.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ruxolitinib*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf?>, abgerufen am: 29.07.2020.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib*. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07\_AM-RL-XII\_Ruxolitinib\_TrG.pdf, abgerufen am: 29.07.2020.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Blinatumomab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 23.10.2020.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-201\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Blinatumomab*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_%20Blinatumomab-D-289.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_%20Blinatumomab-D-289.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin*. Verfügbar unter:

[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18\\_AM-RL-XII\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf), abgerufen am: 11.09.2020.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Midostaurin\\_AML\\_D-319\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf), abgerufen am: 11.09.2020.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Nutzenbewertung 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: Blinatumomab (AWG B)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Blinatumomab\\_ALL-D-397.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf), abgerufen am: 03.12.2020.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daunorubicin / Cytarabin (liposomale Formulierung)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5645/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daunorubicin-Cytarabin\\_D-382\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5645/2019-03-22_AM-RL-XII_Daunorubicin-Cytarabin_D-382_TrG.pdf), abgerufen am: 11.09.2020.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-397\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf), abgerufen am: 13.08.2020.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Gemtuzumab-Ozogamicin\\_D-380\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_TrG.pdf), abgerufen am: 11.09.2020.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gilteritinib (rezidierte oder refraktäre akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Gilteritinib\\_D-503\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6563/2020-05-14_AM-RL-XII_Gilteritinib_D-503_TrG.pdf), abgerufen am: 11.09.2020.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im*

*Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.12.2020 B3, in Kraft getreten am 2. Dezember 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-02.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2308/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-02.pdf), abgerufen am: 11.12.2020.*

77. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL im Kindesalter: S1 Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) - Langfassung*. AWMF-Register Nr. 025/014. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf), abgerufen am: 16.10.2020.
78. Gökbuget N. 2015. *Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. *Der Internist* 56 (4), S. 344–353.
79. Gökbuget N. 2017. *Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen*. *Der Onkologe* 23 (7), S. 522–531.
80. Gökbuget N., Dombret H., Ribera J.-M. et al. 2016. *International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. *Haematologica* 101 (12), S. 1524–1533.
81. Gökbuget N., Kneba M., Raff T. et al. 2012a. *Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies*. *Blood* 120 (9), S. 1868–1876.
82. Gökbuget N., Raff R., Brüggemann M. et al. 2004. *Satellite Symposium V, Meet-the-Professor Sessions I and II, Main Sessions I-IX: Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL*. *Annals of Hematology* 83 (0), S. S59-S137.
83. Gökbuget N., Stanze D., Beck J. et al. 2012b. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation*. *Blood* 120 (10), S. 2032–2041.
84. Green K. M. und Stuart E. A. 2014. *Examining moderation analyses in propensity score methods: application to depression and substance use*. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 82 (5), S. 773–783.
85. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. 2003. *A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life*. *British Journal of Haematology* 120 (6), S. 1037–1046.
86. Herold G. 2016. *Innere Medizin 2016: Leukämien [95.90]*. Selbstverl., Köln.
87. Hourigan M. J. und Goldstone A. H. 2011. *Chapter 6: Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology*. S. 77-87, in: *Advani, Lazarus (Hg.), Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Contemporary Hematology*. Springer Science+Business Media.

88. Imbens G. W. 2004. *Nonparametric Estimation of Average Treatment Effects Under Exogeneity: A Review*. Review of Economics and Statistics 86 (1), S. 4–29.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 151. Auftrag: A12-15*. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf), abgerufen am: 29.07.2020.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 08.12.2020.
91. Jain P. L., Sasaki K., Kantarjian H. et al. 2015. *Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure*. Blood 126 (23), S. 3718.
92. Kantarjian H., Stein A., Gökbuget N. et al. 2017. *Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia*. The New England Journal of Medicine 376 (9), S. 836–847.
93. Kantarjian H. M., Stein A. S., Bargou R. C. et al. 2016. *Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies*. Cancer 122 (14), S. 2178–2185.
94. Kantarjian H. M., Thomas D., Ravandi F. et al. 2010. *Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration*. Cancer 116 (24), S. 5568–5574.
95. Katz A. J., Chia V. M., Schoonen W. M. et al. 2015. *Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden*. Cancer Causes & Control : CCC 26 (11), S. 1627–1642.
96. King M. T. 1996. *The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30*. Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation 5 (6), S. 555–567.
97. Kompetenznetz Leukämie 2015. *Pharmakovigilanz*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/studien/studieninfrastruktur/themen/pharmakovigilanz>, abgerufen am: 11.05.2020.
98. Kompetenznetz Leukämie 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 13.05.2020.
99. Kuss O., Blettner M. und Börgermann J. 2016. *Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects*. Deutsches Ärzteblatt international 113 (35-36), S. 597–603.

100. Lee B. K., Lessler J. und Stuart E. A. 2011. *Weight trimming and propensity score weighting*. PloS One 6 (3), S. e18174.
101. Levenson M. S. und Yue L. Q. 2013. *Regulatory issues of propensity score methodology application to drug and device safety studies*. Journal of Biopharmaceutical Statistics 23 (1), S. 110–121.
102. Martinelli G., Boissel N., Chevallier P. et al. 2017. *Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study*. Journal of Clinical Oncology 35 (16), S. 1795–1802.
103. Mehta J., Joulain F., Hageman K. et al. 2012. *Need for Patient Reported Outcomes (PRO) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*. Blood 120 (21), S. 4704.
104. National Cancer Institute (NCI) 2019. *Diagnosis and Staging: Prognosis: Understanding the Difference Between Cure and Remission*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis#cure-remission-difference>, abgerufen am: 29.07.2020.
105. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020a. *Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2020 - October 23, 2020*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf), abgerufen am: 28.10.2020.
106. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020b. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2020 - November 25, 2019*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf), abgerufen am: 16.10.2020.
107. O'Brien S., Thomas D., Ravandi F. et al. 2008. *Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy*. Cancer 113 (11), S. 3186–3191.
108. Oriol A., Vives S., Hernández-Rivas J.-M. et al. 2010. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group*. Haematologica 95 (4), S. 589–596.
109. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores*. Journal of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
110. Pui C.-H., Pei D., Coustan-Smith E. et al. 2015. *Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study*. The Lancet Oncology 16 (4), S. 465–474.
111. Pui C.-H., Robison L. L. und Look A. T. 2008. *Acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet 371 (9617), S. 1030–1043.

112. Raff T., Gökbuget N., Lüschen S. et al. 2007. *Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials.* Blood 109 (3), S. 910–915.
113. Rambaldi A., Ribera J.-M., Kantarjian H. M. et al. 2020. *Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia.* Cancer 126 (2), S. 304–310.
114. Ravandi F., Jorgensen J. L., O'Brien S. M. et al. 2016. *Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia.* British Journal of Haematology 172 (3), S. 392–400.
115. Ribera J. M., Oriol A., Morgades M. et al. 2014. *Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial.* Journal of Clinical Oncology 32 (15), S. 1595–1604.
116. Rosenbaum P. und Rubin D. B. 1983. *The central role of the propensity score in observational studies for causal effects.* Biometrika 70 (1), S. 41–55.
117. Saltman D., Barlev A., Seshagiri D. et al. 2015. *Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians.* BMC Cancer 15, S. 771.
118. Sebban C., Browman G. P., Lepage E. et al. 1995. *Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials.* Leukemia Research 19 (11), S. 861–868.
119. Short N. J., Kantarjian H. M., Sasaki K. et al. 2016. *Prognostic significance of day 14 bone marrow evaluation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia.* Cancer 122 (24), S. 3812–3820.
120. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2012. *Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL.* Blood 120 (26), S. 5185–5187.
121. Topp M. S., Zimmerman Z., Cannell P. et al. 2018. *Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab.* Blood 131 (26), S. 2906–2914.
122. Toubai T., Tanaka J., Ota S. et al. 2005. *Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients.* American Journal of Hematology 80 (3), S. 181–187.
123. van Dongen J. J., van der Velden V. H. J., Brüggemann M. et al. 2015. *Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies.* Blood 125 (26), S. 3996–4009.

124. van Dongen-Leunis A., Redekop W. K. und Uyl-de Groot C. A. 2016. *Which Questionnaire Should Be Used to Measure Quality-of-Life Utilities in Patients with Acute Leukemia? An Evaluation of the Validity and Interpretability of the EQ-5D-5L and Preference-Based Questionnaires Derived from the EORTC QLQ-C30*. *Value in Health : The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 19 (6), S. 834–843.
125. Vandenbroucke J. P., Elm E. von, Altman D. G. et al. 2007. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration*. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 18 (6), S. 805–835.
126. Walter R. B., Kantarjian H. M., Huang X. et al. 2010. *Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study*. *Journal of Clinical Oncology* 28 (10), S. 1766–1771.
127. WHO ICTRP 2018. *Clinical Phase 2 Study to evaluate the efficacy of the bispecific antibody blinatumomab in adult subjects with Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2013-000706-36*. EUCTR2013-000706-36-IT. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-IT>, abgerufen am: 03.12.2020.
128. WHO ICTRP 2019. *Clinical Phase 2 Study to evaluate the efficacy of the bispecific antibody blinatumomab in adult subjects with Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2013-000706-36*. EUCTR2013-000706-36-GB. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000706-36-GB>, abgerufen am: 03.12.2020.
129. Yue L. Q. 2007. *Statistical and regulatory issues with the application of propensity score analysis to nonrandomized medical device clinical studies*. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 17 (1), S. 1-13; discussion 15-7, 19-21, 23-7 passim.
130. Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment*. *Blood* 126 (24), S. 2578–2584.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-66 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (RCT)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2020 December 02	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	843
2	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	90
3	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	81634
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	56186
5	Philadelphia chromosome positive.af. or Philadelphia 1 chromosome/ or BCR-ABL.af.	27247
6	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	7399
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	104552
8	exp Blinatumomab/	1761
9	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	156
10	exp bispecific antibody/	3460
11	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1932
12	8 or 9 or 10 or 11	5162
<b>13</b>	<b>7 and 12</b>	<b>1376</b>

Tabelle 4-67 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (RCT)

<b>Datenbankname</b>	Epub Ahead of Print, InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 02, 2020	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	31138
2	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	702
3	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	47
4	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	5400
5	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	45227
6	Philadelphia chromosome positive.af. or exp Philadelphia Chromosome/ or exp Fusion Proteins, bcr-abl/	9841
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	68964
8	exp Antibodies, Bispecific/	2422
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	538
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	86
11	8 or 9 or 10	2769
<b>12</b>	<b>7 and 11</b>	<b>434</b>

Tabelle 4-68 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (RCT)

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – October 2020	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	2926
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	418
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	28
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	3
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome positive or BCR-ABL).af.	1192
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	1144
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4272
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	89
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	6
11	exp Antibodies, Bispecific/	68
12	9 or 10 or 11	140
<b>13</b>	<b>8 and 12</b>	<b>82</b>

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (weitere Untersuchungen)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2020 December 02	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	843
2	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	90
3	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	81634
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	56186
5	Philadelphia chromosome positive.af. or Philadelphia 1 chromosome/ or BCR-ABL.af.	27247
6	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	7399
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	104552
8	exp Blinatumomab/	1761
9	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	156
10	exp bispecific antibody/	3460
11	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	1932
12	8 or 9 or 10 or 11	5162
<b>13</b>	<b>7 and 12</b>	<b>1376</b>

Tabelle 4-70 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (weitere Untersuchungen)

<b>Datenbankname</b>	Epub Ahead of Print, InProcess & Other NonIndexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 02, 2020	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	31138
2	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	702
3	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	47
4	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	5400
5	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	45227
6	Philadelphia chromosome positive.af. or exp Philadelphia Chromosome/ or exp Fusion Proteins, bcr-abl/	9841
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	68964
8	exp Antibodies, Bispecific/	2422
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	538
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	86
11	8 or 9 or 10	2769
<b>12</b>	<b>7 and 11</b>	<b>434</b>

Tabelle 4-71 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (weitere Untersuchungen)

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020	
<b>Zeitsegment</b>	1991 – October 2020	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).af.	2926
2	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).af.	418
3	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).af.	28
4	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).af.	3
5	(Philadelphia chromosome or Philadelphia chromosome positive or BCR-ABL).af.	1192
6	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma or Leukemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma).af.	1144
7	(Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma or Leukaemia, Lymphocytic, B-Cell or Precursor Cell Lymphoblastic Leukaemia-Lymphoma).af.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4272
9	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).af.	89
10	(MT103 or MT-103 or MT 103 or AMG103 or AMG-103 or AMG 103).af.	6
11	exp Antibodies, Bispecific/	68
12	9 or 10 or 11	140
<b>13</b>	<b>8 and 12</b>	<b>82</b>

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

Tabelle 4-72 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	78

Tabelle 4-73 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	98

Tabelle 4-74 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	36

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-75 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (weitere Untersuchungen)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	78

Tabelle 4-76 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (weitere Untersuchungen)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	98

Tabelle 4-77 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (weitere Untersuchungen)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	03.12.2020
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR “MT 103” OR AMG103 OR AMG-103 OR “AMG 103”
<b>Treffer</b>	36

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

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

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

1. Badar T., Szabo A., Advani A. et al. 2020. *Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with blinatumomab*. Blood advances 4 (10), S. 2308–2316.  
Ausschlussgrund: A1
2. Kiyoi H., Morris J. D., Oh I. et al. 2020. *Phase 1b/2 study of blinatumomab in Japanese adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. Cancer science 111 (4), S. 1314–1323.  
Ausschlussgrund: A1
3. Kuchimanchi M., Zhu M., Clements J. D. et al. 2019. *Exposure-response analysis of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia and comparison with standard of care chemotherapy*. British journal of clinical pharmacology 85 (4), S. 807–817.  
Ausschlussgrund: A6
4. Stelmach P., Wethmar K., Groth C. et al. 2020. *Blinatumomab or Inotuzumab Ozogamicin as Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Analysis*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 20 (10), S. e724-e733.  
Ausschlussgrund: A1
5. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2014. *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (36), S. 4134–4140.  
Ausschlussgrund: A1
6. Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment*. Blood 126 (24), S. 2578–2584.  
Ausschlussgrund: A1

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

1. Badar T., Szabo A., Advani A. et al. 2020. *Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with blinatumomab*. Blood advances 4 (10), S. 2308–2316.  
Ausschlussgrund: A1
2. Kiyoi H., Morris J. D., Oh I. et al. 2020. *Phase 1b/2 study of blinatumomab in Japanese adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. Cancer science 111 (4), S. 1314–1323.  
Ausschlussgrund: A1
3. Kuchimanchi M., Zhu M., Clements J. D. et al. 2019. *Exposure-response analysis of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia and comparison with standard of care chemotherapy*. British journal of clinical pharmacology 85 (4), S. 807–817.  
Ausschlussgrund: A6
4. Stelmach P., Wethmar K., Groth C. et al. 2020. *Blinatumomab or Inotuzumab Ozogamicin as Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Analysis*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 20 (10), S. e724-e733.  
Ausschlussgrund: A1
5. Topp M. S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. 2014. *Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (36), S. 4134–4140.  
Ausschlussgrund: A1
6. Zugmaier G., Gökbuget N., Klinger M. et al. 2015. *Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment*. Blood 126 (24), S. 2578–2584.  
Ausschlussgrund: A1

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase II Study of the BiTE(r) Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794 / 2006-006520-19*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01466179 / 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): NCT01741792 / 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782 / 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL: NCT02844530*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844530>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the BiTE(r) Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01209286*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997411>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
  9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02013167 / 2013-000536-10*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
  10. ClinicalTrialsGOV 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
  11. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751072>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
  12. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03318770*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318770>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
  13. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
  14. ClinicalTrialsGOV 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992 / 2017-002314-31*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982992>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
  15. ClinicalTrialsGOV 2019. *BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931642>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
  16. ClinicalTrialsGOV 2019. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354 / 2014-001700-21*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
  17. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of*

*Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524455>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114865>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231 / 2019-004780-52*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521231>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546399>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914625>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia: NCT04307576*. Mats Heyman (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307576>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US: NCT02783651*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083 / 2017-000766-30*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
28. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04329325>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556084>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365 / 2018-000086-36*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554485>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044560>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093 / 2015-000733-76*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109093>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604691>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751709>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Plus Amgen Acrotech BioPharma PH2 Blincyto Marqibo R/R Philadelphia CD19+ ALL: NCT04448834*. David Rizzieri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448834>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

45. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01207388*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2020. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412 / 2016-003255-30*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298412>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions: NCT04198623*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
50. ClinicalTrialsGOV 2020. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04506086>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
51. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
52. ClinicalTrialsGOV 2020. *InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia: NCT04456959*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739814>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

56. ClinicalTrialsGOV 2020. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

57. ClinicalTrialsGOV 2020. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147612>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117621>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

59. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766 / 2016-002191-27*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

60. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334993>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605589>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

63. ClinicalTrialsGOV 2020. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-Risk (HR) First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02393859 / 2014-002476-92*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

65. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173430>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
66. ClinicalTrialsGOV 2020. *Provision of TCR $\alpha$ d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
67. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Blinatumomab in Adults With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03023878 / 2016-002190-35*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023878>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
68. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367299>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
69. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
70. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121534>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
71. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063 / 2016-002044-16*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910063>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
72. ClinicalTrialsGOV 2020. *TCR $\alpha$  $\beta$ -depleted Progenitor Cell Graft With Additional Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
73. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530565>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

74. ClinicalTrialsGOV 2020. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
75. ClinicalTrialsGOV 2020. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
76. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480438>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
77. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643276>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
78. EU-Clinical Trials Register 0000. *A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor: 2010-018314-75*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018314-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
79. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho: 2015-000733-76*. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000733-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
80. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4): 2015-005010-30*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005010-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3): 2015-005009-35*. Kite Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
82. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)*

(Horai Study): 2017-003778-15. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003778-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

83. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Open-label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab After Frontline R-Chemotherapy in Adult Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2016-002190-35.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002190-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

84. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Open-Label Study to Determine the Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease in Subjects With High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-autologous Hematopoietic Stem-cell Trans: 2016-003255-30.* Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003255-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

85. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-004942-27.* Centre Hospitalier de Versailles (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004942-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

86. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma: 2016-002044-16.* Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002044-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

87. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acu: 2013-000536-10.* Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000536-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

88. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-000227-71.* Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000227-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

89. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II, open-label study to evaluate the effect of blinatumomab administered during consolidation to reduce the level of minimal residual disease (MRD) assessed through flow cytometry in adult: 2016-004877-42.* FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004877-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

90. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot study to test the feasibility, safety and efficacy of the addition of the BiTE antibody Blinatumomab to the Interfant-06 backbone in infants with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia: 2016-004674-17*. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004674-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
91. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidatio: 2014-002476-92*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002476-92](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
92. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Pati: 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024264-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
93. EU-Clinical Trials Register 0000. *A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma: 2019-001947-28*. Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001947-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
94. EU-Clinical Trials Register 0000. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002372-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
95. EU-Clinical Trials Register 0000. *AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001935-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
96. EU-Clinical Trials Register 0000. *ALLTogether1- A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): 2018-001795-38*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001795-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
97. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line: 2018-003350-25*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2018-003350-25, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

98. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Blinatumomab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-C: 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005781-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Ac: 2009-015989-62*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015989-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

100. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002257-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter phase II study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BiTE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of pos: 2006-006520-19*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006520-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

102. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: 2014-001700-21*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001700-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

103. EU-Clinical Trials Register 0000. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study: 2015-003252-40*. T1D Exchange Clinic Network Coordinating Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003252-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003252-40), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

104. EU-Clinical Trials Register 0000. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial: 2017-000766-30*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000766-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

105. EU-Clinical Trials Register 0000. *BLINatumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation: 2018-003483-32*. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003483-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
106. EU-Clinical Trials Register 0000. *Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311: 2019-001575-37*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001575-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
107. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014: 2014-002146-44*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002146-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
108. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla: 2014-001633-84*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001633-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
109. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab in Patients with Treatment-Resistant Mixed Chimerism or Minimal Re: 2017-002314-31*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002314-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
110. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II trial for the treatment of older patients with newly diagnosed CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia with sequential dose reduced chemotherapy and Bli: 2017-002853-13*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002853-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
111. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019: 2016-001991-31*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001991-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
112. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-004577-14*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004577-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14)

004577-14, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

113. WHO ICTRP 2015. *A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: 2006-006520-19*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

114. WHO ICTRP 2015. *Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy: 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005781-38-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

115. WHO ICTRP 2016. *A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy: 2009-015989-62*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

116. WHO ICTRP 2016. *A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

117. WHO ICTRP 2016. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002372-27-HU>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

118. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Jaeb Center for Health Research (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997411>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

119. WHO ICTRP 2017. *Clinical phase II study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific antibody blinatumomab (MT103) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2017. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274742>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

121. WHO ICTRP 2018. *A study to treat adult patients with a medicine who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: 2010-018314-75*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

122. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-000766-30*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000766-30-NL>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

123. WHO ICTRP 2018. *Blood cancer in younger adults (18-59 years): 2014-002146-44*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002146-44-BE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

124. WHO ICTRP 2018. *Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2013-000536-10*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

125. WHO ICTRP 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744768>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

126. WHO ICTRP 2018. *Effect of Blinatumomab in adult patients up to 55 years with acute lymphoblastic leukemia: 2016-004877-42*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004877-42-ES>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

127. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751072>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

128. WHO ICTRP 2019. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811679>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

129. WHO ICTRP 2019. *ALL09 - SUBstitute BLinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Eradication in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia - The SUBLIME Study: ACTRN12618001734257*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001734257>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

130. WHO ICTRP 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982992>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

131. WHO ICTRP 2019. *BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation: 2018-003483-32*. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003483-32-FR>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

132. WHO ICTRP 2019. *BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931642>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

133. WHO ICTRP 2019. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807883>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

134. WHO ICTRP 2019. *Clinical phase 2 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in adult subjects with newly diagnosed high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after treatment with standard of care R-Chemotherapy: 2016-002190-35*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002190-35-ES>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

135. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476239>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

136. WHO ICTRP 2019. *Estudio multicéntrico confirmatorio de brazo único para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE(r) conocido como blinatumomab en pacientes adultos con enfermedad mínima residual (EMR) de leucemia linfoblástica aguda de precursores B: 2010-018314-75*. Micromet AG (Hrsg.). Verfügbar

- unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-ES>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A8.
137. WHO ICTRP 2019. *EWALL-Ph-03: 2018-003350-25*. Cardiff University (Hrsg.).  
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003350-25-GB>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
138. WHO ICTRP 2019. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187354>, abgerufen am:  
03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
139. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393859>, abgerufen am:  
03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
140. WHO ICTRP 2019. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412306>, abgerufen am:  
03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
141. WHO ICTRP 2019. *The effect of blinatumomab administered before high-dose chemotherapy in treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-004577-14*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004577-14-CZ>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
142. WHO ICTRP 2020. *A clinical study to investigate the effect of blinatumomab in patients with remaining cells of lymph gland cancer after stem cell transplantation: 2016-003255-30*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003255-30-GR>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
143. WHO ICTRP 2020. *A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST): DRKS00005163*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005163>, abgerufen am:  
03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
144. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961881>,

abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

145. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study): DRKS00005727*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005727>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
146. WHO ICTRP 2020. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524455>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
147. WHO ICTRP 2020. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114865>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
148. WHO ICTRP 2020. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04521231>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
149. WHO ICTRP 2020. *A study protocol for children and young adults 1-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): 2018-001795-38*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
150. WHO ICTRP 2020. *A study to about blinatumomab for patients with minimal residual disease (MRD) of acute lymphoblastic leukemia: 2015-000733-76*. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000733-76-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
151. WHO ICTRP 2020. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546399>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
152. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914625>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

153. WHO ICTRP 2020. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab: 2017-002314-31*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002314-31-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

154. WHO ICTRP 2020. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): DRKS00003796*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003796>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

155. WHO ICTRP 2020. *An Open Label, Multicenter, Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): DRKS00003848*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003848>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

156. WHO ICTRP 2020. *BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: ACTRN12617000084381*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000084381>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

157. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541083>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

158. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

159. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

160. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-*

*Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879695>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

161. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160079>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

162. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04329325>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

163. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556084>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

164. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072771>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

165. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823365>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

166. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04554485>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

167. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044560>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

168. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109093>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

169. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709719>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

170. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in infant ALL: NTR6359*. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6359>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

171. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04604691>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

172. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458014>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

173. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101853>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

174. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751709>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

175. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263572>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

176. WHO ICTRP 2020. *Blinicyto Amgen Acrotech BioPharma PH2 Blincyto Marqibo R/R Philadelphi CD19+ ALL: NCT04448834*. David Rizzieri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448834>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

177. WHO ICTRP 2020. *Clinical phase 2/3 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in subjects with Non Hodgkin Lymphoma that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2016-002044-16*.

Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002044-16-GB>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

178. WHO ICTRP 2020. *Clinical Study with the bispecific antibody Blinatumomab in pediatric and adolescent subjects with B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) who did not respond to previous therapy or who relapsed after initial successful previous therapy: 2014-001700-21*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001700-21-GB>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

179. WHO ICTRP 2020. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003222>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

180. WHO ICTRP 2020. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298412>, abgerufen am:  
03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

181. WHO ICTRP 2020. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04506086>, abgerufen am:  
03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

182. WHO ICTRP 2020. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

183. WHO ICTRP 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

184. WHO ICTRP 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630>, abgerufen am:  
03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

185. WHO ICTRP 2020. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Universitätsklinikum

Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001935-12-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

186. WHO ICTRP 2020. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

187. WHO ICTRP 2020. *Long-term follow-up of adult patients previously enrolled in Study 00103311 with a type of acute lymphoblastic leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2019-001575-37*.

Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001575-37-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

188. WHO ICTRP 2020. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518112>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

189. WHO ICTRP 2020. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147612>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

190. WHO ICTRP 2020. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117621>, abgerufen am:  
03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

191. WHO ICTRP 2020. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766*.

Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340766>, abgerufen am:  
03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

192. WHO ICTRP 2020. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334993>,  
abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

193. WHO ICTRP 2020. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*.

Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605589>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

194. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512405>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

195. WHO ICTRP 2020. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523429>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

196. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: DRKS00010599*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010599>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

197. WHO ICTRP 2020. *Phase II trial of Rituximab preconditioning for relapsed/refractory Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: KCT0005350*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005350>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

198. WHO ICTRP 2020. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173430>,

abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

199. WHO ICTRP 2020. *Provision of TCR $\alpha$ d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02790515>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

200. WHO ICTRP 2020. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367299>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

201. WHO ICTRP 2020. *Study for older patients with CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia treated with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab: 2017-002853-13*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002853-13-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

202. WHO ICTRP 2020. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121534>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
203. WHO ICTRP 2020. *TCRa $\beta$ -depleted Progenitor Cell Graft With Additional Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in Naive T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849651>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
204. WHO ICTRP 2020. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530565>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
205. WHO ICTRP 2020. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
206. WHO ICTRP 2020. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117751>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
207. WHO ICTRP 2020. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480438>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
208. WHO ICTRP 2020. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643276>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase II Study of the BiTE(r) Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794 / 2006-006520-19*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01466179 / 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): NCT01741792 / 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782 / 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL: NCT02844530*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844530>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the BiTE(r) Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01209286*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997411>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02013167 / 2013-000536-10*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751072>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
12. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03318770*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318770>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992 / 2017-002314-31*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982992>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2019. *BLINatumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931642>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrialsGOV 2019. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354 / 2014-001700-21*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524455>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel

Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114865>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231 / 2019-004780-52*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521231>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546399>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914625>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia: NCT04307576*. Mats Heyman (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307576>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US: NCT02783651*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083 / 2017-000766-30*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*.

M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

27. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

28. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04329325>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556084>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365 / 2018-000086-36*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554485>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044560>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093 / 2015-000733-76*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109093>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604691>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751709>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
43. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
44. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinicyto Amgen Acrotech BioPharma PH2 Blincyto Marqibo R/R Philadelphia CD19+ ALL: NCT04448834*. David Rizzieri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448834>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
45. ClinicalTrialsGOV 2020. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
46. ClinicalTrialsGOV 2020. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01207388*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrialsGOV 2020. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412 / 2016-003255-30*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298412>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

48. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
49. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions: NCT04198623*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
50. ClinicalTrialsGOV 2020. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04506086>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
51. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
52. ClinicalTrialsGOV 2020. *InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia: NCT04456959*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739814>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrialsGOV 2020. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
57. ClinicalTrialsGOV 2020. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive*

*Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147612>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

58. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117621>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

59. ClinicalTrialsGOV 2020. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766 / 2016-002191-27*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

60. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334993>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

61. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*.

Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605589>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

62. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

63. ClinicalTrialsGOV 2020. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-Risk (HR) First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02393859 / 2014-002476-92*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

65. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173430>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

66. ClinicalTrialsGOV 2020. *Provision of TCR $\alpha$  T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

67. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Blinatumomab in Adults With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03023878 / 2016-002190-35*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023878>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

68. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367299>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

69. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

70. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121534>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

71. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063 / 2016-002044-16*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910063>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

72. ClinicalTrialsGOV 2020. *TCRa $\beta$ -depleted Progenitor Cell Graft With Additional Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in Naive T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

73. ClinicalTrialsGOV 2020. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530565>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

74. ClinicalTrialsGOV 2020. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

75. ClinicalTrialsGOV 2020. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

76. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480438>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
77. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643276>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
78. EU-Clinical Trials Register 0000. *A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor: 2010-018314-75*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018314-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
79. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE(r) antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho: 2015-000733-76*. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000733-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
80. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4): 2015-005010-30*. Kite Pharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005010-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3): 2015-005009-35*. Kite Pharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
82. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study): 2017-003778-15*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003778-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
83. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Open-label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab After Frontline R-Chemotherapy in Adult Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2016-002190-35*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002190-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

84. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Open-Label Study to Determine the Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease in Subjects With High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-autologous Hematopoietic Stem-cell Trans: 2016-003255-30*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003255-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
85. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-004942-27*. Centre Hospitalier de Versailles (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004942-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
86. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma: 2016-002044-16*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002044-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
87. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acu: 2013-000536-10*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000536-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
88. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-000227-71*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000227-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
89. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II, open-label study to evaluate the effect of blinatumomab administered during consolidation to reduce the level of minimal residual disease (MRD) assessed through flow cytometry in adult: 2016-004877-42*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004877-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
90. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot study to test the feasibility, safety and efficacy of the addition of the BiTE antibody Blinatumomab to the Interfant-06 backbone in infants with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia: 2016-004674-17*. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004674-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
91. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidatio: 2014-002476-92*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract\_number:2014-002476-92, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

92. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Pati: 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024264-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

93. EU-Clinical Trials Register 0000. *A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma: 2019-001947-28*. Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001947-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

94. EU-Clinical Trials Register 0000. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002372-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

95. EU-Clinical Trials Register 0000. *AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001935-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

96. EU-Clinical Trials Register 0000. *ALLTogether1- A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): 2018-001795-38*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001795-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

97. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line: 2018-003350-25*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003350-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

98. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Blinatumomab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-C: 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005781-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

99. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody*

*Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Ac*: 2009-015989-62. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015989-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

100. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)*: 2011-002257-61. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002257-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

101. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter phase II study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BITE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of pos*: 2006-006520-19. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006520-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

102. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia*: 2014-001700-21. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001700-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

103. EU-Clinical Trials Register 0000. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study*: 2015-003252-40. T1D Exchange Clinic Network Coordinating Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003252-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003252-40), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

104. EU-Clinical Trials Register 0000. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial*: 2017-000766-30. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000766-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

105. EU-Clinical Trials Register 0000. *BLINatumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation*: 2018-003483-32. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003483-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

106. EU-Clinical Trials Register 0000. *Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311*: 2019-001575-37. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001575-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37), abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A6.

107. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014: 2014-002146-44*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002146-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
108. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla: 2014-001633-84*. Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001633-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
109. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab in Patients with Treatment-Resistant Mixed Chimerism or Minimal Re: 2017-002314-31*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002314-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
110. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II trial for the treatment of older patients with newly diagnosed CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia with sequential dose reduced chemotherapy and Bli: 2017-002853-13*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002853-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
111. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019: 2016-001991-31*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001991-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
112. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-004577-14*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004577-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14), abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
113. WHO ICTRP 2015. *A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: 2006-006520-19*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006520-19-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
114. WHO ICTRP 2015. *Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy: 2011-005781-38*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005781-38-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
115. WHO ICTRP 2016. *A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy: 2009-015989-62*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015989-62-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
116. WHO ICTRP 2016. *A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
117. WHO ICTRP 2016. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002372-27-HU>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
118. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Jaeb Center for Health Research (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997411>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
119. WHO ICTRP 2017. *Clinical phase II study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific antibody blinatumomab (MT103) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002257-61-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
120. WHO ICTRP 2017. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274742>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
121. WHO ICTRP 2018. *A study to treat adult patients with a medicine who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: 2010-018314-75*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-DE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
122. WHO ICTRP 2018. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-000766-30*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000766-30-NL>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
123. WHO ICTRP 2018. *Blood cancer in younger adults (18-59 years): 2014-002146-44*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002146-44-BE>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
124. WHO ICTRP 2018. *Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2013-000536-10*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000536-10-IT>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
125. WHO ICTRP 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744768>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
126. WHO ICTRP 2018. *Effect of Blinatumomab in adult patients up to 55 years with acute lymphoblastic leukemia: 2016-004877-42*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004877-42-ES>,  
abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
127. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751072>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
128. WHO ICTRP 2019. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811679>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
129. WHO ICTRP 2019. *ALL09 - SUBstitute BLinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Eradication in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia - The SUBLIME Study: ACTRN12618001734257*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001734257>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
130. WHO ICTRP 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992*. Ludwig-Maximilians - University of Munich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03982992>,

abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

131. WHO ICTRP 2019. *BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation: 2018-003483-32*. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003483-32-FR>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
132. WHO ICTRP 2019. *BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03931642>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
133. WHO ICTRP 2019. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807883>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
134. WHO ICTRP 2019. *Clinical phase 2 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in adult subjects with newly diagnosed high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after treatment with standard of care R-Chemotherapy: 2016-002190-35*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002190-35-ES>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
135. WHO ICTRP 2019. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476239>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
136. WHO ICTRP 2019. *Estudio multicéntrico confirmatorio de brazo único para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE(r) conocido como blinatumomab en pacientes adultos con enfermedad mínima residual (EMR) de leucemia linfoblástica aguda de precursores B: 2010-018314-75*. Micromet AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018314-75-ES>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A8.
137. WHO ICTRP 2019. *EWALL-Ph-03: 2018-003350-25*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003350-25-GB>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
138. WHO ICTRP 2019. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187354>, abgerufen am:

03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

139. WHO ICTRP 2019. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: NCT02393859*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393859>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

140. WHO ICTRP 2019. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412306>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

141. WHO ICTRP 2019. *The effect of blinatumomab administered before high-dose chemotherapy in treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-004577-14*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004577-14-CZ>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

142. WHO ICTRP 2020. *A clinical study to investigate the effect of blinatumomab in patients with remaining cells of lymph gland cancer after stem cell transplantation: 2016-003255-30*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003255-30-GR>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

143. WHO ICTRP 2020. *A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST): DRKS00005163*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005163>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

144. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1b Open-Label Study Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02961881>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

145. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study): DRKS00005727*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005727>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

146. WHO ICTRP 2020. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen

(Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04524455>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

147. WHO ICTRP 2020. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114865>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

148. WHO ICTRP 2020. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04521231>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

149. WHO ICTRP 2020. *A study protocol for children and young adults 1-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): 2018-001795-38*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001795-38-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

150. WHO ICTRP 2020. *A study to about blinatumomab for patients with minimal residual disease (MRD) of acute lymphoblastic leukemia: 2015-000733-76*. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000733-76-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

151. WHO ICTRP 2020. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546399>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

152. WHO ICTRP 2020. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914625>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

153. WHO ICTRP 2020. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab: 2017-002314-31*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002314-31-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

154. WHO ICTRP 2020. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE(r) Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): DRKS00003796*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003796>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

155. WHO ICTRP 2020. *An Open Label, Multicenter, Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): DRKS00003848*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003848>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

156. WHO ICTRP 2020. *BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: ACTRN12617000084381*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000084381>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

157. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541083>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

158. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877303>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

159. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143414>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

160. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02879695>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A1.

161. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03160079>, abgerufen am: 03.12.2020.

Ausschlussgrund: A2.

162. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04329325>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
163. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04556084>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
164. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072771>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
165. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823365>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
166. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04554485>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
167. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044560>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
168. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03109093>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
169. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03709719>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
170. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in infant ALL: NTR6359*. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6359>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
171. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04604691>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
172. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458014>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
173. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101853>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
174. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751709>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
175. WHO ICTRP 2020. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03263572>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
176. WHO ICTRP 2020. *Blinicyto Amgen Acrotech BioPharma PH2 Blincyto Marqibo R/R Philadelphi CD19+ ALL: NCT04448834*. David Rizzieri, MD (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448834>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
177. WHO ICTRP 2020. *Clinical phase 2/3 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in subjects with Non Hodgkin Lymphoma that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2016-002044-16*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002044-16-GB>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
178. WHO ICTRP 2020. *Clinical Study with the bispecific antibody Blinatumomab in pediatric and adolescent subjects with B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) who did not respond to previous therapy or who relapsed after initial successful previous therapy: 2014-001700-21*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001700-21-GB>,

- abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
179. WHO ICTRP 2020. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003222>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
180. WHO ICTRP 2020. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298412>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
181. WHO ICTRP 2020. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04506086>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
182. WHO ICTRP 2020. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
183. WHO ICTRP 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03739814>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
184. WHO ICTRP 2020. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
185. WHO ICTRP 2020. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001935-12-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
186. WHO ICTRP 2020. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02568553>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

187. WHO ICTRP 2020. *Long-term follow-up of adult patients previously enrolled in Study 00103311 with a type of acute lymphoblastic leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: 2019-001575-37*. Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001575-37-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
188. WHO ICTRP 2020. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03518112>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
189. WHO ICTRP 2020. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03147612>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
190. WHO ICTRP 2020. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117621>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
191. WHO ICTRP 2020. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340766>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
192. WHO ICTRP 2020. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04334993>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
193. WHO ICTRP 2020. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03605589>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
194. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03512405>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.

195. WHO ICTRP 2020. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523429>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
196. WHO ICTRP 2020. *Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL: DRKS00010599*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010599>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
197. WHO ICTRP 2020. *Phase II trial of Rituximab preconditioning for relapsed/refractory Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: KCT0005350*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005350>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
198. WHO ICTRP 2020. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173430>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A2.
199. WHO ICTRP 2020. *Provision of TCR $\alpha$  T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02790515>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
200. WHO ICTRP 2020. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367299>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
201. WHO ICTRP 2020. *Study for older patients with CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia treated with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab: 2017-002853-13*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002853-13-DE>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
202. WHO ICTRP 2020. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121534>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

203. WHO ICTRP 2020. *TCRa $\beta$ -depleted Progenitor Cell Graft With Additional Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in Naive T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849651>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
204. WHO ICTRP 2020. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530565>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
205. WHO ICTRP 2020. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A6.
206. WHO ICTRP 2020. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117751>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
207. WHO ICTRP 2020. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480438>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.
208. WHO ICTRP 2020. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03643276>, abgerufen am: 03.12.2020.  
Ausschlussgrund: A1.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Tabelle 4-79: Studiendesign und -methodik (TREND) für Studie 20120216 (ALCANTARA)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Subjects With Relapsed / Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study)</p> <p>Die Studie 20120216 (ALCANTARA) ist eine einarmige, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Erwachsenen mit rezidivierender / refraktärer Philadelphia-Chromosom (Ph)-positiver B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Der Studiensponsor ist Amgen Inc.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>In die Studie 20120216 (ALCANTARA) wurden erwachsene Patienten mit rezidivierender / refraktärer (r/r) Ph+ B-Vorläufer ALL eingeschlossen.</p> <p>Die primär refraktäre ALL ist durch Nichterreichung einer kompletten Remission (CR) nach der Induktionstherapie definiert. Patienten gelten als rezidiviert, wenn sie vor der Therapie eine CR erreicht und während oder nach der Therapie ein Rezidiv erlitten haben. Eine ähnliche Klassifizierung ist auch für die Salvage-Therapie möglich. Das refraktäre Rezidiv wird wiederum durch das Fehlen einer CR nach der ersten Salvage-Therapie definiert. Das zweite oder weitere Rezidive sind definiert als das Rezidiv nach der zweiten CR in der ersten oder späteren Salvage-Therapie.</p> <p>Das Philadelphia-Chromosom ist gekennzeichnet durch eine beidseitige t(9;22) (q34;q11) Translokation, die zur Bildung des bcr/abl Gens führt. Die Identifizierung des bcr/abl Proteins ist mit einer schlechteren Prognose als bei Patienten mit Ph<sup>-</sup> ALL verbunden und resultiert in einer 10-prozentigen Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer kompletten Remission (CR).</p> <p>Der Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) nach der Induktions- und/oder Konsolidierungstherapie ist ein unabhängiger Faktor für eine schlechtere Prognose der ALL. Patienten, die ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie mit einem MRD-Level unter 10<sup>-4</sup> Leukämiezellen erreichen, verursacht durch die Induktionstherapie, haben eine günstigere Prognose. Patienten, deren MRD-Level während der Induktions- und Konsolidierungstherapie anhält oder die nach der Behandlung MRD-positiv sind, haben schlechtere leukämiefreie Überlebensraten.</p>

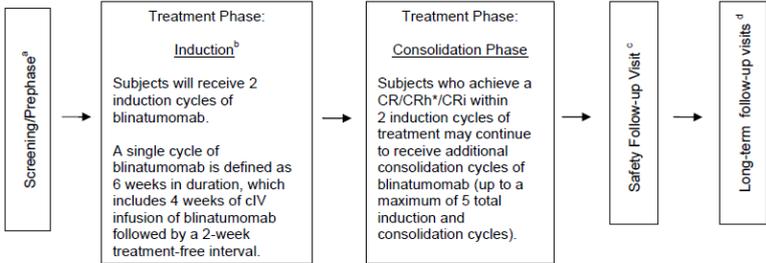
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass die effektivste Behandlung einer de novo Ph+ ALL die Kombination aus einer konventionellen Chemotherapie und einer bcr/abl-spezifischen Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ist, gefolgt von einer allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT). Dennoch sind Arzneimittel mit alternativen Wirkmechanismen wichtig, um die Ergebnisse für r/r Patienten zu verbessern. Insbesondere sind neue Arzneimittel mit einer besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu den verfügbaren zytotoxischen Therapien notwendig. Therapieoptionen mit Wirkstoffen wie Blinatumomab, die das Erreichen einer Remission bei Erwachsenen mit rezidivierender / refraktärer Ph- ALL ermöglichen, rechtfertigen weitere Untersuchungen für Erwachsene mit r/r Ph+ ALL.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Teilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde in 19 Zentren in Deutschland (3), Italien (5), Frankreich (3), Großbritannien (1) und den USA (7) durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, mit einer der folgenden Eigenschaften: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rezidiert oder refraktär nach Behandlung mit mindestens einem TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib)</li> </ul> </li> <li><u>oder</u></li> <li>○ intolerant gegenüber TKI der zweiten Generation sowie intolerant oder refraktär gegenüber Imatinib-Mesylat</li> <li>• &gt; 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2</li> <li>• Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung</li> <li>• Patient hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, wenn der Patient nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage war, eine schriftliche Zustimmung zu geben.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Malignität mit Ausnahme einer ALL innerhalb der letzten fünf Jahre vor Beginn der protokollspezifizierten Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malignität, die mit kurativer Absicht und ohne bekannte aktive Erkrankung fünf Jahre vor der Aufnahme in die Studie behandelt wurde und mit einem geringen Risiko für ein Wiederauftreten durch den behandelnden Arzt eingestuft wurde</li> <li>○ Adäquat behandeltes nicht-melanomischer Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Adäquat behandeltes duktales Karzinom der Brust in situ ohne Krankheitsnachweis</li> <li>○ Prostatale intraepitheliale Neoplasie ohne Anzeichen eines Prostatakarzinoms</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) wie Epilepsie, Krampfanfall bei Kindern oder Erwachsenen, Lähmung, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mit Ausnahme der Leukämie im ZNS, die mit einer intrathekalen Therapie gut kontrolliert werden kann</li> </ul> </li> <li>• Aktive ALL im ZNS oder in den Hoden</li> <li>• Isolierte extramedulläre Erkrankung</li> <li>• Bestehende oder vorherige Autoimmunerkrankung mit potenzieller Beteiligung des ZNS</li> <li>• AlloHSZT innerhalb von zwölf Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Aktive akute oder ausgedehnte chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) des Grades zwei bis vier gem. der Glucksberg Kriterien, einschließlich der Verabreichung von Immunsuppressiva zur Vorbeugung oder Behandlung von GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Krebs-Chemotherapie innerhalb von zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausnahmen: Eine vorherige TKI-Therapie ist erlaubt, muss aber vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab abgeschlossen sein; eine prophylaktische intrathekale Chemotherapie und eine vorherige Behandlung mit Dexamethason sind bis zum Beginn der Behandlung mit Blinatumomab erlaubt. Des Weiteren, Patienten deren Organtoxizität durch vorherige ALL-Behandlungen den CTCAE Grad von 1 übersteigt.</li> </ul> </li> <li>• Immuntherapie (z.B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab</li> <li>• Vorangegangene Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Eignung für alloHSZT zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (definiert durch Krankheitsstatus, Leistungsstatus und Verfügbarkeit eines Spenders)</li> <li>• Anormale Laborwerte während des Screenings entsprechend der folgenden Definitionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und / oder Alkalische Phosphatase (AP) <math>\geq</math> dem 5-fachen des ULN (Upper Limit of Normal)</li> <li>○ Gesamtes Bilirubin <math>\geq</math> dem 1,5-fachen des ULN</li> <li>○ Kreatinin <math>\geq</math> dem 1,5-fachen des ULN oder Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> ml/min (kalkuliert)</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder chronische Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (Hepatitis B Oberflächen-Antigen positiv) oder dem Hepatitis C-Virus (anti-Hepatitis C-Virus positiv).</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die möglicherweise innerhalb von drei Monaten nach der letzten Dosis der protokoll-spezifisierten Therapie schwanger werden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter sowie männliche Patienten, die nicht bereit sind, während der Teilnahme an der Studie und bis mindestens drei Monate danach, zwei wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden. Männer, die einen schwangeren Partner haben und nicht bereit sind, innerhalb von drei Monaten nach der letzten Dosis der protokollspezifizierten Therapie ein Kondom während des Geschlechtsverkehrs zu benutzen</li> <li>• Laufende Behandlung oder weniger als 30 Tage nach Beendigung der Behandlung in einer anderen Medizinprodukt- oder Arzneimittelstudie. Die 30 Tage werden ab Tag 1 der Behandlung mit Blinatumomab gerechnet.</li> <li>• Andere experimentelle Untersuchungsverfahren während der Teilnahme an der Behandlungsphase dieser Studie sind ausgeschlossen.</li> <li>• Patient hat eine bekannte Empfindlichkeit gegenüber Immunglobulinen oder einen anderen während der Behandlung verabreichten Wirk- oder Inhaltsstoff.</li> <li>• Patient wurde zuvor in diese Studie eingeschlossen oder mit Blinatumomab behandelt.</li> <li>• Patient wird möglicherweise nicht alle im Studienprotokoll vorgesehenen Visiten oder Prozeduren, einschließlich der Nachbeobachtungsvisiten, wahrnehmen und / oder nicht alle erforderlichen Studienprozeduren inklusive Schreibtests abschließen können.</li> <li>• Vorgeschichte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Funktionsstörung, Verfassung oder Erkrankung (mit Ausnahme der oben genannten), die nach Auffassung des Prüfarztes oder Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Patientensicherheit darstellen oder Evaluation, Ablauf oder Abschluss der Studie beeinträchtigen könnte.</li> </ul> <p><b>Rekrutierung</b></p> <p>Es war die Aufnahme von 41 Patienten anhand eines Simon-2-Stufen Minimax-Designs geplant. Zunächst sollten 23 Patienten in Stufe 1 aufgenommen und behandelt werden. Die Studie sollte auf Stufe 1 abgebrochen werden, wenn weniger als drei der 23 Patienten mit CR oder einer kompletten Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) in Stufe 1 beobachtet wurden. Alle Patienten erhielten Blinatumomab (einarmlige, offene Studie).</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 03.01.2014 (erster Patient eingeschlossen)</li> <li>• Studienende: 06.01.2017 (Studienabschluss des letzten Patienten)</li> </ul> <p>Die Nachbeobachtungsphase der Studie betrug 30 Tage Nachbeobachtung der Sicherheit, gefolgt von 18 Monaten Langzeit-Nachbeobachtung mit Visiten oder telefonischer Kontaktaufnahme alle 3 Monate.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention	<p>Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion.</p> <p>Ein Behandlungszyklus dauerte sechs Wochen und bestand aus einer vierwöchigen kontinuierlichen i.v. Infusion mit konstanter Flussrate und einer nachfolgenden zweiwöchigen behandlungsfreien Zeitspanne. Die behandlungsfreie Zeitspanne konnte um bis zu sieben Tage verlängert werden, falls dies vom Prüfarzt für erforderlich gehalten wurde. Patienten mit CR, CRh oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen (Induktionstherapie) konnten bis zu drei zusätzliche Zyklen als Konsolidierungstherapie erhalten (nach dem gleichen Schema wie die Induktionstherapie). Die Verabreichung erfolgte stationär für mindestens die ersten neun Tage des ersten Induktionszyklus und für die ersten zwei Tage jedes nachfolgenden Zyklus sowie nach etwaigen weiteren Dosisanpassungen. Danach wurde die Behandlung ambulant fortgesetzt. Der Wechsel des Infusionsbeutels wurde während der stationären Behandlung von dafür geschultem Pflegepersonal und während der ambulanten Behandlung vom Heimpflegedienst durchgeführt.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Induktionszyklus: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag Tag 8 bis 28: 28 µg/Tag</li> <li>• Alle anschließenden Zyklen (zweiter Induktionszyklus, bis zu drei Konsolidierungszyklen): Tag 1 bis 28: 28 µg/Tag</li> </ul> <p>Patienten erhielten ein bis fünf Behandlungszyklen mit Blinatumomab.</p> <p>Wenn klinische unerwünschte Ereignisse (UE) als medizinisch relevant angesehen wurden, konnte die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen werden. Die Dosis konnte im Ermessen des Prüfarztes auf 9 µg/Tag reduziert werden. Eine Unterbrechung der Infusion von über zwei Wochen aufgrund eines behandlungsbedingten UE führte zum dauerhaften Behandlungsabbruch.</p>
5	Ziele	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Rate der CR/CRh bei erwachsenen Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL, die mit Blinatumomab behandelt wurden</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Rate der MRD-Remission bei erwachsenen Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL</li> <li>• Bewertung weiterer Messgrößen der Wirksamkeit von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL</li> <li>• Bewertung der Sicherheit von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL</li> <li>• Evaluierung der Pharmakokinetik von Blinatumomab bei erwachsenen Patienten mit Ph+ r/r B-Vorläufer ALL</li> </ul> <p><b>Exploratives Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab gegen spezifische bcr/abl-Mutationen</li> </ul>
6	Zielkriterien	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der MRD-Remission innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der CR oder CRh</li> <li>• Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Rate der CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Rate der CR + CRh + CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Rate der alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT</li> <li>• Auftreten von UE und Bildung von Antikörpern</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter - Quantifizierung der Serumkonzentrationen von Blinatumomab</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit von Blinatumomab gegen spezifische bcr/abl-Mutationen</li> </ul> <p><b>Definition der wichtigsten Endpunkte:</b></p> <p>CR ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>• Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten &gt; 100.000/μl und absolute Neutrophilenzahl (ANC) &gt; 1000/μl</li> </ul> <p>CRh ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>• Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten &gt; 50.000/μl und ANC &gt; 500/μl</li> </ul> <p>CRi ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 5 % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>• Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>• Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: Thrombozyten &gt; 100.000/μl oder ANC &gt; 1000/μl</li> </ul> <p>Gesamtüberleben ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum ab Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache (Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Kontaktzeitpunkt zensiert)</li> </ul> <p>MRD-Remission ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD &lt; 10<sup>-4</sup> gemessen anhand von Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Durchflusszytometrie</li> </ul> <p>Komplette MRD-Remission ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leukämischen Zellen anhand von PCR oder Durchflusszytometrie nicht nachweisbar</li> </ul> <p>MRD-Rezidiv ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneutes Auftreten leukämischer Zellen anhand von PCR nachweisbar</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>Die Fallzahlbestimmung für den primären Endpunkt Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen mit Blinatumomab basierte auf dem Simon-2-Stufen Minimax-Design. Die dafür angenommenen Parameter waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitiger Fehler 1. Art von 2,5 %,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>eine Power von 90 %, um eine angenommene Wirksamkeitsrate von <math>\geq 30\%</math> gegenüber einer Unwirksamkeitsrate von <math>\leq 10\%</math> zu erkennen.</li> </ul> <p>Die Fallzahl wurde folgendermaßen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>23 Patienten sollten in Stufe 1 rekrutiert werden. Falls weniger als drei von 23 Patienten mit CR oder CRh beobachtet worden wären, wäre die Studie nach Stufe 1 beendet worden.</li> <li>Andernfalls würde die Fallzahl auf 41 erhöht werden (18 Patienten in Stufe 2).</li> <li>Die Nullhypothese <math>H_0: \pi \leq p_0 = 10\%</math> (vs. <math>H_1: \pi \geq p_1 = 30\%</math>) ist abzulehnen, wenn bei mindestens neun von 41 Patienten eine CR oder CRh innerhalb von zwei Zyklen am Ende der Stufe 2 beobachtet wurde.</li> </ul>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es fand keine Zuordnung statt (einarmige, offene Studie). Alle Patienten erhielten Blinatumomab.</p> <p>Studienschema:</p>  <p><b>Screening/Prephase<sup>a</sup></b> → <b>Treatment Phase: Induction<sup>b</sup></b> → <b>Treatment Phase: Consolidation Phase</b> → <b>Safety Follow-up Visit<sup>c</sup></b> → <b>Long-term follow-up visits<sup>d</sup></b></p> <p>Subjects will receive 2 induction cycles of blinatumomab. A single cycle of blinatumomab is defined as 6 weeks in duration, which includes 4 weeks of cIV infusion of blinatumomab followed by a 2-week treatment-free interval.</p> <p>Subjects who achieve a CR/CRh*/CRI within 2 induction cycles of treatment may continue to receive additional consolidation cycles of blinatumomab (up to a maximum of 5 total induction and consolidation cycles).</p> <p><small>cIV = continuous intravenous; CR/CRh*/CRI = complete remission/complete remission with partial hematological recovery/complete remission with incomplete hematologic recovery; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation.  <sup>a</sup> The prephase period within the 21-day screening period was permitted for the administration of dexamethasone to reduce tumor burden and the incidence of tumor lysis syndrome.  <sup>b</sup> The primary analysis for CR/CRh* occurred after the last subject completed 2 induction cycles.  <sup>c</sup> A safety follow-up visit was required 30 days after last dose of blinatumomab. All subjects, including subjects who withdrew early, completed a safety follow-up visit 30 days (<math>\pm 3</math> days) after the last dose of blinatumomab, or before they received HSCT/chemotherapy, if applicable.  <sup>d</sup> Long-term follow-up visits were required every 3 months for 18 months to measure duration of CR/CRh* and overall survival.</small></p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (einarmige, offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient</p> <p>Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.</p>
11	Statistische Methoden	<p><b>Signifikanzniveau:</b></p> <p>Ein Fehler 1. Art von 2,5 % (einseitige Hypothese) und ein Fehler 2. Art von 10 % (entspricht einer Power von 90 %) wurden als adäquat für diese Phase II Studie angesehen. Aufgrund des einarmigen Designs der Studie war keine Adjustierung des Fehlers 1. Art für multiples Testen notwendig.</p> <p><b>Datensätze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Infusion Blinatumomab erhielten. Diese Definition entspricht dem intention-to-treat (ITT) Prinzip in einarmigen offenen Studien.</li> <li>Das Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set, SAS) entspricht dem FAS.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Per-Protocol-Set (PPS) umfasst alle Patienten aus dem FAS ohne relevante Protokollverletzung mit potenziellem Einfluss auf die Wirksamkeitsbewertung.</li> <li>• Das Pharmakokinetik-Analyse-Set (PAS) umfasst alle Patienten, die mindestens eine Blinatumab-Infusion erhalten haben und denen mindestens eine Pharmakokinetik-Probe entnommen wurde.</li> <li>• Das Interim-Analyse-Set umfasst die ersten 23 Patienten aus dem FAS</li> </ul> <p>Die primäre Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit wurde für das FAS durchgeführt. Sensitivitätsanalysen wurden für das PPS durchgeführt.</p> <p><b>Hypothese:</b> In der vorliegenden Studie wurde die folgende Hypothese getestet: <math>H_0: \pi \leq p_0 = 10\%</math> vs. <math>H_1: \pi \geq p_1 = 30\%</math></p> <p>Die hypothetisch zutreffende Wahrscheinlichkeit einer Remissionrate von <math>p_0 \leq 10\%</math> wurde gegen eine alternative Wahrscheinlichkeit von <math>p_1 \geq 30\%</math> mittels eines einseitigen exakten Binomialtests (Fehler 1. Art = 2,5 %; Power = 90 %) getestet.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b> Rate der CR/CRh innerhalb von zwei Behandlungszyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Primäranalyse basierend auf dem FAS, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS.</li> <li>• Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil der Patienten und exaktes binomiales 95 % -Konfidenzintervall (KI).</li> <li>○ Patienten ohne Ansprechen oder mit nicht auswertbaren oder fehlenden Ansprechwerten werden als non-Responder kodiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b> Rate der MRD-Remissionen innerhalb von zwei Behandlungszyklen, definiert als Reduktion der Leukämiezellen auf unter <math>10^{-4}</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Primäranalyse basierend auf dem FAS, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS.</li> <li>• Auswertung: Analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> <p>Dauer der CR oder CRh:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: für die Primäranalyse Patienten aus dem FAS, die eine CR oder CRh erreicht haben, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS.</li> <li>• Untersuchte Parameter: Mit Hilfe der Kaplan-Meier (KM)-Methode geschätzte mediane Zeit bis zum Rezidiv und zweiseitiges 95 % -KI.</li> </ul> <p>Rate der CR, CRh und CR + CRh + CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Primäranalyse basierend auf dem FAS, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS.</li> <li>• Auswertung: Analog zum primären Endpunkt.</li> <li>• Für die Rate der CRh werden Patienten mit CR als Responder kodiert.</li> </ul>

		<p><b>Gesamtüberleben:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Primäranalyse basierend auf dem FAS, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS.</li> <li>• Auswertung: mit Hilfe der KM-Methode geschätzte Raten für drei, sechs und zwölf Monate und zweiseitiges 95 %-KI.</li> <li>• Patienten ohne Ereignis (Tod) wurden zensiert zum letzten Kontaktzeitpunkt.</li> </ul> <p>Rate der alloHSZT und 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Primäranalyse basierend auf dem FAS, Sensitivitätsanalyse basierend auf dem PPS. Auswertung: Anteil der Patienten und mit Hilfe der KM-Methode geschätzte Raten für 100-Tage-Mortalität und zweiseitiges 95 %-KI.</li> <li>• Eingeschlossen sind Patienten, die nach dem Behandlungsstart mit Blinatumomab eine alloHSZT erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogene Analysepopulation: Analyse basierend auf dem FAS.</li> <li>• Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tabellarische Zusammenfassung der Inzidenz der UE.</li> <li>○ Tabellarische Darstellung der Inzidenz und des Anteils der Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung.</li> <li>○ Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst.</li> </ul> </li> <li>• Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 oder höher</li> </ul> <p><b>Interimanalyse:</b></p> <p>Eine Zwischenanalyse war geplant, nachdem die ersten 23 Patienten in Stufe 1 die Behandlung entweder abgebrochen oder die ersten zwei Behandlungszyklen abgeschlossen hatten. Sofern weniger als drei der 23 Patienten eine CR oder CRh erreicht hatten, sollte die Studie in Stufe 1 abgebrochen werden. Dieses Kriterium wurden nicht erreicht und die Studie daher fortgesetzt. Es wurden zwei Zwischenanalysen am 02.09.2014 und am 24.03.2015 durchgeführt</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Subgruppenanalysen wurden für die primären und sekundären Endpunkte durchgeführt. Dabei wurden folgende Merkmale zur Baseline zugrundegelegt.</p> <p>A priori definierte Subgruppenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bcr/abl-Mutationen (ja, nein) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Typ T315I (ja, nein)</li> </ul> </li> <li>• Anzahl der vorangegangenen TKI-Therapien (1, 2, <math>\geq</math> 3)</li> <li>• Vorangegangene HSZT (ja, nein)</li> <li>• Anzahl der Rezidive ohne vorangegangene HSZT</li> </ul> <p>Weitere untersuchte Subgruppenmerkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bcr/abl-Isoform (P190, P210)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zu Beginn (<math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 35</math> Jahre, <math>\geq 35</math> bis <math>&lt; 55</math> Jahre, <math>\geq 55</math> bis <math>&lt; 65</math> Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Region (USA, Europa)</li> <li>• ECOG Performance Status (0, 1, 2)</li> <li>• Knochenmarksblasten (<math>&lt; 50</math> %, <math>\geq 50</math> %)</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (<math>&lt; 5,0 \times 10^9 /l</math>, <math>\geq 5,0 \times 10^9 /l</math> bis <math>&lt; 10,0 \times 10^9 /l</math>, <math>\geq 10,0 \times 10^9 /l</math>)</li> <li>• Leukozytenzahl (<math>&lt; 3,0 \times 10^9 /l</math>, <math>\geq 3,0 \times 10^9 /l</math>).</li> <li>• Thrombozytenzahl (<math>&lt; 50 \times 10^9 /l</math>, <math>\geq 50 \times 10^9 /l</math> bis <math>&lt; 100 \times 10^9 /l</math>, <math>\geq 100 \times 10^9 /l</math>).</li> <li>• Niereninsuffizienz bzw. Kreatinin-Clearance (normale Funktion (<math>\geq 90</math>ml/Min.), milde Insuffizienz (<math>\geq 60</math>ml/Min. bis <math>90</math>ml/Min.), moderate Insuffizienz (<math>\geq 30</math>ml/Min. bis <math>60</math>ml/Min.)).</li> <li>• Leberinsuffizienz (AST oder ALT <math>&gt; 3 \times</math> ULN oder Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, AST und ALT <math>\leq 3 \times</math> ULN und Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN).</li> </ul> <p>Datenschnitt der Interims-Analyse: 20.05.2015 Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung des letzten Patienten: 06.01.2017</p> <p>Die statistischen Auswertungen wurden in SAS<sup>®</sup> (Version 9.1.3 oder höher) durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Gescreente Patienten: 61 Anzahl eingeschlossener Patienten: 45</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS: 45</li> <li>• SAS: 45</li> <li>• PAS: 42</li> <li>• PPS: 40</li> <li>• Interim-Analyse-Set: 23</li> </ul>
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 03.01.2014 (erster Patient eingeschlossen) und dem 06.01.2017 (Studienabschluss des letzten Patienten) durchgeführt.
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Es wurden 45 Patienten (FAS / SAS) in die Studie eingeschlossen (Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar (einarmige Studie).

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	45 Patienten wurden in die Analyse (FAS / SAS) eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
18	Zusätzliche Analysen	<p><b>Pharmakokinetik:</b> Für die PK-Analyse-Set standen insgesamt 91 Proben der 42 Patienten des PAS zur Verfügung. Die Serumkonzentration von Blinatumomab wurde patientenindividuell und für das gesamte Set untersucht.</p> <p><b>Anti-Blinatumomab-Antikörper-Assay:</b> Von 31 Patienten wurden gepaarte Proben für den Antikörpertest genommen, vor und nachdem Blinatumomab verabreicht wurde. Bei keinem Patienten gab es ein positives Testergebnis, so dass die Wirkung von Anti-Blinatumomab-Antikörpern auf die Pharmakokinetik von Blinatumomab nicht ausgewertet werden konnte.</p>
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.7
	<b>Diskussion</b>	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (vgl. Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
22	Bewertung der Evidenz	Keine Informationen zur Bewertung der Evidenz gegeben (einarmlige Studie).
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais 2004)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT<sup>22</sup> dar.

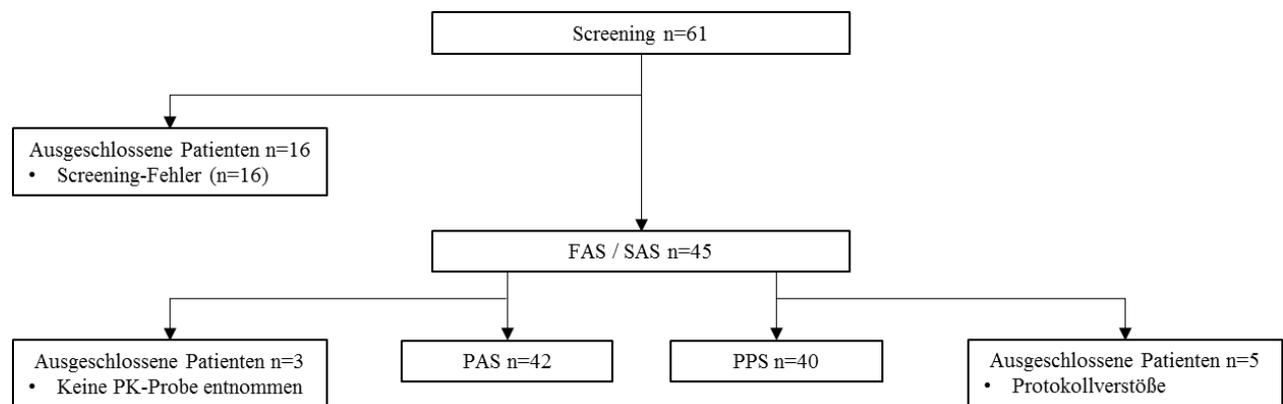


Abbildung 4-12: Patientenfluss der Studie 20120216 (ALCANTARA)

<sup>22</sup> Die Flow Charts wurden nach TREND (Des Jarlais et al. 2004) dargestellt.

Tabelle 4-80 (Anhang): Studiendesign und -methodik (STROBE) für Studie 20160462

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Retrospective Cohort Study of Salvage Treatment Outcomes Among Adult Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia-chromosome Positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</p> <p>20160462 ist eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie zur Bewertung einer Salvage-Therapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter / refraktärer (r/r) Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Versagen oder Resistenz gegenüber Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) der zweiten Generation.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass die wirksamste Behandlung der neu diagnostizierten Ph+ ALL die Kombination einer konventionellen Chemotherapie mit einem BCR-ABL-Protein-spezifischen TKI gefolgt von einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) ist (Fielding 2011). Eine Herausforderung ist nach wie vor die Behandlung von Patienten mit Ph+ ALL, die nach einer Erstlinientherapie resistent sind oder einen Rückfall erleiden. Blinatumomab hat sich im Rahmen der Studie 20120216 (ALCANTARA) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r Ph+ ALL als wirksam erwiesen.</p> <p>Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde durchgeführt, um zusammenfassende Ergebnisse für die komplette Remission (CR) und weiterer Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach Versagen oder Resistenz gegenüber TKIs der zweiten Generation unter einer Salvage-Therapie zu liefern und so einen historischen Vergleich zur Studie 20120216 (ALCANTARA) zu ermöglichen.</p>
3	Zielsetzungen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung des Anteils erwachsener Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL, die unter einer Salvage-Therapie eine CR, CR mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) oder CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) erreichen.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung des Gesamtüberlebens von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach einer Salvage-Therapie</li> <li>Schätzung des rezidivfreien Überlebens (RFS) von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL nach einer Salvage-Therapie</li> <li>Schätzung des Anteils der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL, die nach einer Salvage-Therapie eine minimale Resterkrankung (MRD)-Remission erreichen</li> <li>Schätzung des Anteils der erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL, die eine alloHSZT nach einer Salvage-Therapie erhalten</li> <li>Beschreibung von Behandlungsmustern von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL (z.B. TKIs der ersten oder zweiten Generation, beide oder keine TKIs oder konventionelle zytotoxische Chemotherapie in jeder Therapielinie)</li> <li>Beschreibung von Endpunkten (Outcomes) für bestimmte Subgruppen (z.B. vorherige HSZT, vorherige Verwendung von TKIs)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Daten der retrospektiven Kohortenstudie 20160462 wurden für einen Propensity-Score (PS) adjustierten Vergleich mit der Studie 20120216 (ALCANTARA) bereitgestellt.
	<b>Methoden</b>	
4	Studiendesign	20160462 ist eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie aus historischen Daten von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL, die eine Salvage-Therapie erhalten haben und r/r oder intolerant gegenüber TKIs der zweiten Generation waren.
5	Rahmen	Die drei an der Studie teilnehmenden ALL Studiengruppen (eine Studiengruppe in Spanien und zwei Studiengruppen in Italien) wurden aufgefordert, retrospektiv Daten von erwachsenen Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL, die eine Salvage-Therapie erhalten haben und r/r oder intolerant gegenüber TKIs der zweiten Generation waren, zu erfassen. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von August 2017 bis Dezember 2017 statt und schloss Patienten ein, die im Zeitraum von Januar 2000 bis zum Ende der Datenerhebung im Dezember 2017 eine Salvage-Therapie erhalten haben und mit TKIs vorbehandelt waren. Der Baseline-Zeitraum begann mit der Erstdiagnose der ALL und endete mit dem Beginn der ersten qualifizierenden Salvage-Therapie. Die Patientendaten wurden beginnend mit der Diagnose der ALL bis zum Tod oder zur letzten Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhoben. Für Überlebenszeitanalysen wurden die Patienten bis zum Ereignis beobachtet oder zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung oder zum Studienende zensiert.
6	Studienteilnehmer	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph+ B-Vorläufer ALL, die eine initiale Behandlung nach dem 01.01.2000 und eine qualifizierende Salvage-Therapie erhalten haben, definiert als Behandlung bei Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ r/r auf mindestens einen TKI der zweiten Generation (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib) oder</li> <li>○ intolerant gegenüber einem TKI der zweiten Generation und intolerant gegenüber Imatinib-Mesylat waren bzw. bei denen eine Therapie mit Imatinib-Mesylat versagt hatte.</li> </ul> </li> <li>• &gt; 5 % Blasten im Knochenmark zum Zeitpunkt der qualifizierenden Salvage-Therapie.</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre zum Zeitpunkt der qualifizierenden Salvage-Therapie.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Malignität mit Ausnahme einer ALL innerhalb der letzten fünf Jahre vor Beginn der qualifizierenden Salvage-Therapie.</li> <li>• Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder isolierten extramedullären Erkrankungen.</li> <li>• Vorgegangene Behandlung mit Blinatumomab.</li> </ul>
7	Variablen	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq</math> 5 % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>○ Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 100.000/<math>\mu</math>l und absolute Neutrophilenzahl (ANC) &gt; 1000/<math>\mu</math>l)</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• CRh definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>○ Partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten <math>&gt; 50.000/\mu\text{l}</math> und ANC <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math>)</li> </ul> </li> <li>• CRi definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\leq 5</math> % Blasten im Knochenmark <b>und</b></li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung <b>und</b></li> <li>○ Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten <math>&lt; 100.000/\mu\text{l}</math> oder ANC <math>&lt; 1000/\mu\text{l}</math>)</li> </ul> </li> <li>• CR + CRh</li> <li>• CR + CRh + CRi</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben definiert als Zeit vom Beginn der qualifizierenden Salvage-Therapie bis zum Tod</li> <li>• Rezidivfreies Überleben (RFS) definiert als Zeit vom Beginn der qualifizierenden Salvage-Therapie bis zum Rezidiv oder Tod</li> <li>• MRD Remission definiert als MRD <math>&lt; 10^{-4}</math> gemessen anhand von Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Durchflusszytometrie</li> <li>• alloHSZT nach der Salvage-Therapie</li> <li>• Behandlungsmuster (Verwendung eines TKIs der ersten oder der zweiten Generation, beide oder keine TKIs oder konventionelle zytotoxische Chemotherapie in jeder Therapielinie)</li> </ul> <p><b>Demografische und klinische Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demografie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter (zum Zeitpunkt der Diagnose, zum Zeitpunkt der letzten qualifizierenden Salvage-Therapie)</li> <li>○ Geschlecht (männlich, weiblich)</li> </ul> </li> <li>• Qualifizierender Krankheitsstatus: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ r/r gegenüber mindestens einem TKI der zweiten Generation</li> <li>○ intolerant gegenüber TKI der zweiten Generation oder Versagen / Intoleranz gegenüber Imatinib-Mesylate</li> <li>○ beides</li> </ul> </li> <li>• Vorherige Salvage-Therapien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl (0, 1, 2, <math>&gt; 2</math>)</li> </ul> </li> <li>• Mutation / Isoform <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Typ (T315I, P190, P210)</li> </ul> </li> <li>• Vorherige qualifizierende Salvage-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Typ (Chemotherapie, Strahlentherapie, zielgerichtete Therapie, alloHSZT)</li> <li>○ Datum</li> </ul> </li> <li>• HSZT vor der qualifizierenden Salvage-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Status (nein, ja)</li> <li>○ Datum aller HSZTs</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen auf jede vorherige und qualifizierende Salvage-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Typ (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, refraktär)</li> <li>○ Datum</li> </ul> </li> <li>• Vorherige TKIs <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wirkstoff (Imatinib, Dasatinib, Ponatinib, Bosutinib, Nilotinib)</li> <li>○ Typ (erste Generation, zweite Generation, beide, keine)</li> </ul> </li> <li>• Peripheres Blutbild von Patienten in CR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl Thrombozyten</li> <li>○ Anzahl ANC</li> </ul> </li> <li>• Tod <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Status (nein, ja)</li> <li>○ Datum</li> </ul> </li> <li>• Rezidiv nach der qualifizierenden Salvage-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Status (nein, ja)</li> <li>○ Datum</li> </ul> </li> <li>• Diagnostik der MRD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angewandte Methodik (PCR, Durchflusszytometrie)</li> <li>○ Datum</li> </ul> </li> <li>• Blasten im Knochenmark vor Beginn der qualifizierenden Salvage-Therapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anteil (&lt; 50 %, ≥ 50 %)</li> </ul> </li> </ul>
8	Datenquellen / Messmethoden	Alle Daten wurden aus bestehenden Datenbanken bereitgestellt, die von den teilnehmenden ALL Studiengruppen verwaltet wurden. Bei fehlenden Daten wurden zusätzlich die Krankenakten der Patienten geprüft.
9	Bias	<p>Variationen in der Vollständigkeit der Daten sowie in der Qualitätskontrolle sind zwischen den verschiedenen Studiengruppen, die Daten zu dieser retrospektiven Kohortenstudie bereitstellten, möglich. Es wurden Datenprüfungen wie z.B. die Bewertung der logischen Konsistenz zwischen den Studienvariablen und die Identifizierung potenzieller Ausreißer durchgeführt. Ein Selektionsbias kann vorliegen, wenn eine bestimmte Risikogruppe oder Subgruppe der Studienpopulation mit der betreffenden Erkrankung in der Studie unverhältnismäßig stark vertreten war. Es ist möglich, dass Patienten innerhalb der klinischen Datenbanken nicht vollständig repräsentativ für alle r/r Patienten mit Ph+ ALL sind oder dass Patienten in den betreffenden Klinikzentren einen besseren Gesundheitszustand aufwiesen als diejenigen, die wegen der Teilnahme an der klinischen Studie nicht die entsprechenden Zentren besuchten. Der Anteil der Patienten mit CR könnte in den Daten der retrospektiven Kohortenstudie im Verhältnis zum wahren Anteil unter allen r/r Patienten mit Ph+ ALL überschätzt sein. Ein Selektionsbias kann auch bei Studien mit sehr spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien beobachtet werden. Diese Art von Auswahlkriterien wurden nicht für die Auswahl des Patientenkollektivs für die retrospektive Kohortenstudien angewandt. Daher könnte im Vergleich zu den Daten der retrospektiven Kohortenstudie der Anteil der Patienten mit CR in der Studie 20120216 (ALCANTARA) überschätzt sein.</p>
10	Studiengröße	<p>Annähernd 50 bis 100 Patienten aus Italien und Spanien wurden für die retrospektive Kohortenstudie als geeignet bewertet.</p> <p>Unter der Annahme, dass die Formel</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		$1,96 \times 0,5 \div (\text{Stichprobengröße})^{1/2}$ <p>eine angemessene Approximation der halben Weite des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) darstellt, liegt die erwartete Präzision der Schätzung der Rate der CR bei <math>\pm 13,9 \%</math> für 50 Patienten und bei <math>\pm 9,8 \%</math> für 100 Patienten.</p>
11	Quantitative Variablen	<p><b>Kontinuierliche Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung anhand der Anzahl der Patienten ohne fehlende Werte (n) und deskriptive statistische Maßzahlen</li> </ul> <p><b>Kategoriale Variablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung anhand der Anzahl der Patienten und dem daraus resultierenden Anteil (%) in den jeweiligen Kategorien</li> </ul> <p><b>Überlebenszeitanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung anhand von Kaplan-Meier (KM)-Kurven, KM-Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten, KM-Quartile (sofern schätzbar), Anzahl der Patienten mit Ereignis, Anzahl der zensierten Patienten und das Zensierungsschema</li> </ul> <p><b>Wirksamkeitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der Punktschätzer mit zweiseitigem 95 %-KI</li> <li>• Die p-Werte, die mit dem Testen von Kovariaten in statistischen Modellen assoziiert sind, wurden deskriptiv betrachtet.</li> <li>• Es wurden keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen.</li> </ul>
12	Statistische Methoden	<p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b></p> <p>Anteil der Patienten, die eine CR, CRh oder CRi erreichen (Auswertung sowohl für den kombinierten Endpunkt als auch für die einzelnen Komponenten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rate der Patienten mit CR/CRh/CRi zusammen mit der asymptotischen Varianz und 95 %-KI.</li> <li>○ Im Fall von mehr als einer qualifizierenden Salvage-Therapie, wurde die letzte qualifizierende Salvage-Therapie in der primären Analyse betrachtet.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Gesamtüberleben und RFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mit Hilfe der KM-Methode; Schätzung der Überlebensraten für sechs, zwölf und 24 Monate nach der Salvage-Therapie.</li> <li>○ Berechnung der Varianz und 95 %-KI der KM-Raten mit Hilfe der Greenwood-Formel.</li> <li>○ Berechnung des Medians, der zugehörigen Varianz und 95 %-KI.</li> <li>○ Patienten ohne Ereignis (Tod) wurden zensiert zum letzten verfügbaren Zeitpunkt.</li> <li>○ Im Fall von mehr als einer qualifizierenden Salvage-Therapie, wurde die letzte qualifizierende Salvage-Therapie in der primären Analyse betrachtet.</li> </ul> </li> </ul>

		<p>Rate der MRD-Remission und Rate der HSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zusätzliche Analysen:</b></p> <p>Die Effektschätzer aller Endpunkte umfassen die unadjustierte Studienpopulation und wurden so gewichtet, dass sie den wichtigsten Patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika (z.B. Krankheitsstatus, vorherige Therapien) der Studie 20120216 (ALCANTARA) entsprechen. Die auf den wichtigsten Patienten- und krankheitsspezifischen Charakteristika basierenden Anteile über die einzelnen Strata hinweg wurden zu einem kombinierten Effektschätzer zusammengefasst. Dabei stimmte die Gewichtung jedes Stratums mit dem Anteil der Patienten überein, die im jeweiligen Stratum in der Studie 20120216 (ALCANTARA) beobachtet wurden. Die Varianz des 95 %-KI des kombinierten Effektschätzers basierte auf der Summe der Varianzen der gewichteten Stratumsanteile.</p> <p>Um den Effekt von Blinatumomab auf das Gesamtüberleben und CR mit der Salvage-Therapie zu vergleichen, wurde eine Propensity Score (PS)-basiertes Verfahren durchgeführt. Zur Adjustierung des PS-Modell wurde die Methode der Inverse Probability of Treatment Weights (IPTW) verwendet.</p> <p><b>Fehlende Werte:</b></p> <p>Die Imputation von fehlenden Werten konnte teilweise durchgeführt werden (z.B. bei unvollständigen Datumsangaben). Es war jedoch keine weitere Imputation geplant.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Fall von mehr als einer qualifizierenden Salvage-Therapie, wurde die erste qualifizierende Salvage-Therapie in der primären Analyse betrachtet.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse für Confounding und Bias: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergleich von bestimmten Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und vorherige Therapien mit den Patientencharakteristika aus der Studie 20120216 (ALCANTARA), um potenzielle(s) Verzerrung und Confounding zu beurteilen.</li> <li>○ Die Beziehungen zwischen wichtigen klinischen oder weiteren Charakteristika und Studienendpunkten wurden untersucht, um deren Potenzial als Confounder in der Studienpopulation zu verstehen und wenn nötig zu kontrollieren.</li> </ul> </li> <li>• Es war keine stratifizierte Analyse geplant.</li> <li>• Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Qualifizierender Krankheitsstatus</li> <li>○ Alter</li> <li>○ Geschlecht</li> <li>○ Vorherige HSZT</li> <li>○ Dauer der Remission nach der letzten TKI-Behandlung</li> <li>○ Anzahl vorheriger Therapien</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<b>Qualitätskontrolle:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist davon auszugehen, dass die extrahierten Daten vollständig und von hoher Qualität sind, da die teilnehmenden Studiengruppen auf dem Gebiet der Leukämieforschung wissenschaftlich tätig sind.</li> <li>• Die Daten wurden auf Fehler, Inkonsistenzen, Ausreißer geprüft und auf eine logische Konsistenz zwischen den Studienvariablen untersucht.</li> </ul>																					
	<b>Resultate</b>																						
13	Teilnehmer	Full-Analysis-Set: n = 55																					
14	Deskriptive Daten	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.																					
15	Ergebnisdaten	<p>Die Ergebnisse wurden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen</th> <th>Patienten mit Ereignis aus Studiengruppen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>55</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>CRh</td> <td>55</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>CR + CRh</td> <td>55</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>CRi</td> <td>55</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>51</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>RFS</td> <td>12</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen	Patienten mit Ereignis aus Studiengruppen	CR	55	14	CRh	55	1	CR + CRh	55	15	CRi	55	1	Gesamtüberleben	51	37	RFS	12	2
Endpunkt	Patienten mit verfügbaren Endpunkten aus Studiengruppen	Patienten mit Ereignis aus Studiengruppen																					
CR	55	14																					
CRh	55	1																					
CR + CRh	55	15																					
CRi	55	1																					
Gesamtüberleben	51	37																					
RFS	12	2																					
16	Ergebnisse	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.																					
17	Weitere Auswertungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.																					
	<b>Diskussion</b>																						
18	Hauptergebnisse	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.																					
19	Einschränkungen	Die primäre Einschränkung der retrospektiven Kohortenstudie war die geringe Stichprobengröße mit 55 Patienten, was die statistische Robustheit beeinträchtigt. Somit könnten die Patienten in der Studie möglicherweise nicht vollumfänglich repräsentativ für die Gesamtpopulation der Patienten mit Ph+ ALL sein. Beispielsweise könnte ein Selektionsbias vorliegen, wenn Prüfärzte selektiv Patienten in die Datenbank aufnehmen, vor allem, wenn sich diese Patienten systematisch von der Gesamtpopulation der Patienten unterscheiden. Vom Vorliegen eines Selektionsbias ist in der vorliegenden Studie allerdings nicht auszugehen, da alle in Frage kommenden Patienten von den Prüfärzten in die Datenbank aufgenommen wurden und nicht nur eine begrenzte Stichprobe.																					

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Viele Patienten hatten fehlende Werte für den Endpunkt hämatologisches Ansprechen. Für die fehlenden Werte kommen mehrere Gründe in Betracht: Rasche Krankheitsprogression, unerwünschte Ereignisse, der Patient lehnte eine Messung ab oder andere Gründe. Fehlende Bewertungen zum Ansprechen von Patienten, die wegen einer raschen Krankheitsprogression oder einer Infektion verstarben, wurden entsprechend berücksichtigt und kategorisiert. Patienten mit fehlenden Bewertungen zum Ansprechen, die nicht in kurzer Zeit verstarben, wurden einerseits in der Rate der CR eingeschlossen und andererseits ausgeschlossen.</p> <p>Die Aussagekraft des RFS ist begrenzt. Nur wenige Patienten erreichten ein komplettes hämatologisches Ansprechen. Von den wenigen Patienten, die eine CR erreichten, hatten noch weniger ein Rezidiv, wodurch keine Interpretation des RFS möglich ist. Die fehlende Betrachtung des Confoundings ist eine weitere mögliche Quelle für Verzerrung. Dies ist besonders in Analysen relevant, in denen das Überleben anhand des Transplantationsstatus geschätzt wird, da transplantierte Patienten wahrscheinlich jünger sind als nicht transplantierte Patienten. Es ist ungewiss, ob das bessere Ergebnis für diese Patientengruppe einem verbesserten Ansprechen aufgrund des geringeren Alters oder der Transplantation zuzuschreiben ist.</p>
20	Interpretation	<p>Die retrospektive Kohortenstudie untersuchte die CR, das Gesamtüberleben und die Wirkung einer HSZT bei Patienten mit r/r Ph+ B-Vorläufer ALL die gegenüber der Behandlung mit mindestens einem TKI der zweiten Generation resistent waren. Die Gesamtergebnisse für die r/r Population sind ungünstig. Weniger als ein Drittel (31,1 %) der Patienten erreichte eine CR. Darüber hinaus lag der Median des Gesamtüberlebens bei 6,0 Monaten. Die HSZT wird als unterstützende Maßnahme zur Verlängerung des Gesamtüberlebens betrachtet. Allerdings eignen sich nur wenige der Patienten, die r/r nach einem Therapieregime mit einem TKI der zweiten Generation sind, für eine Transplantation, da sich diese Patienten in einer zweiten oder späteren Salvage-Therapie befinden. Hervorzuheben ist, dass die ALL-Diagnose bei den meisten Patienten im Durchschnitt mehrere Jahre zurück lag. Die meisten Studien auf Bevölkerungsebene bei ALL-Patienten haben gezeigt, dass die Patienten nach etwa einem Jahr nach der Diagnose versterben.</p>
21	Übertragbarkeit	<p>Die Ergebnisse der Studie sind auf alle Patienten in der Praxis übertragbar, die nach Therapie mit einem TKI der zweiten Generation rezidiert oder refraktär sind. Die meisten Patienten hatten mehr als zwei Salvage-Therapien erhalten und erlitten mehrere Rezidive. Auch lag bei den meisten Patienten die ALL-Diagnose mehrere Jahre zurück. Die Daten für die retrospektive Kohortenstudie stammen zwar von Patienten aus Italien und Spanien, jedoch unterscheiden sich im Allgemeinen die Behandlungsstandards der ALL weltweit nicht.</p>
<b>Zusätzliche Informationen</b>		
22	Finanzierung	Studiensponsor: Amgen Inc
a: nach STROBE 2007 (Elm 2007; Vandembroucke 2007)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT<sup>23</sup> dar.

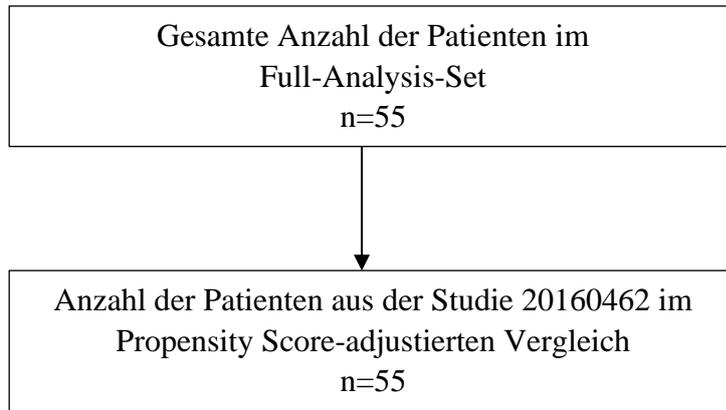


Abbildung 4-13: Patientenfluss der retrospektiven Kohortenstudie 20160462

---

<sup>23</sup> Das Flow Chart wurde nach STROBE (Elm 2007; Vandembroucke 2007) dargestellt.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311 (TOWER)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Studienziel:</b> Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber Salvage-Chemotherapie(n) nach Maßgabe des Prüfarztes bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-) rezidivierter / refraktärer (r/r) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).</p> <p>Primäres Studienziel war die Bewertung des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder Salvage-Chemotherapie(n) (Behandlungsarm 2) behandelt wurden.</p> <p><b>Hypothesen:</b> Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. versus Alternativhypothese: Das Gesamtüberleben unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (eine von vier möglichen Chemotherapien) randomisiert.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen in der Studiendurchführung: In den Vereinigten Staaten von Amerika, Mexiko und Deutschland wurden nach der Markteinführung von Blinatumomab das Screening und die Registrierung zur Studie eingestellt, um die Integrität der Studie zu gewährleisten, indem das Risiko eines Wechsels von Chemotherapie(n) zu kommerziell erhältlichem Blinatumomab begrenzt wurde.</p> <p>Änderungen im statistischen Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan, SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Sensitivitäts-Analyse bezogen auf das Per-Protocol-Set für den primären Endpunkt sowie für die Wirksamkeitsendpunkte wurde aufgrund der geringen Anzahl an wichtigen Protokoll-Abweichungen, die eine Evaluierung der Wirksamkeit beeinflussen könnten, gestrichen.</li> <li>Für die Zusammenfassung der Baseline-Charakteristiken wurde für Patienten, die randomisiert aber nie behandelt wurden, der Wert als Baseline-Wert definiert, der am nächsten zum und vor dem Datum der Randomisierung lag.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 (09.09.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Voraussetzung für Erhaltungsphase: Der Schwellenwert des Anteils der Blasten im Knochenmark wurde von &lt; 5 % auf ≤ 5 % geändert.</li> <li>• Ausschlusskriterium geändert: Der Zeitraum, in dem Patientinnen nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden durften, wurde von drei Monaten auf 24 Stunden verkürzt.</li> <li>• Ausschlusskriterium geändert: Die Anzahl der von Patientinnen zu verwendenden Verhütungsmittel wurde von zwei auf eines reduziert. Zusätzlich wurde bei der Behandlung mit einer Standardchemotherapie bezüglich der Anforderungen zur Verhütung auf die regionalen Fachinformationen / Beipackzettel verwiesen.</li> <li>• Ausschlusskriterien gestrichen: Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, während bzw. nach der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zu verhüten.</li> </ul> <p>Amendment 4 (20.04.2016): Ergänzung der Definition von unerwünschten Ereignissen (UE): Ein UE umfasst auch die Verschlechterung eines vorher existierenden Gesundheitszustandes. Eine Verschlechterung gibt einen Hinweis, dass der vorher existierende Gesundheitszustand oder die zugrunde liegende Erkrankung sich in ihrer Schwere, Frequenz und / oder Dauer mehr als erwartet, verstärkt hat und / oder mit signifikant schlechteren Auswirkungen assoziiert wird als erwartet. Ein vorher existierender Gesundheitszustand, der sich nicht mehr als erwartet während der Studie verschlechtert hat, oder der im Zusammenhang mit einer freiwilligen Intervention wie z. B. einem kosmetischen Eingriff oder einer medizinischen Maßnahme während der Studie steht, wird nicht als UE gewertet.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph- B-Vorläufer ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ refraktär auf die erste Induktionstherapie oder die Salvage-Therapie,</li> <li>○ im unbehandelten ersten Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer &lt; zwölf Monate,</li> <li>○ im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder</li> <li>○ im Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt, nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT).</li> </ul> </li> <li>• Der Patient hat bereits eine intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 5 % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ≤ 2.</li> <li>• Alter ≥ 18 zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Der Patient hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, wenn der Patient nach Ansicht des Prüfarztes nicht in der Lage war, eine schriftliche Zustimmung zu geben.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnestisch bekannte Malignität außer ALL innerhalb von fünf Jahren vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kurativ behandelte Malignität und keine bekannte aktive Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn und mit einem geringen Rezidivrisiko nach Meinung des behandelnden Arztes,</li> <li>○ adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ adäquat behandeltes duktales Mammakarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung,</li> <li>○ intraepitheliale Neoplasie der Prostata ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms.</li> </ul> </li> <li>• Diagnostizierte Burkitt-Leukämie nach Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Klassifikation.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie.</li> <li>• Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen).</li> <li>• Isolierte extramedulläre Erkrankung.</li> <li>• Bestehende Autoimmunerkrankung oder anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung.</li> <li>• Autologe HSZT innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>• alloHSZT innerhalb von zwölf Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>• Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD), Grad 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien, oder jede aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>• Bekannte Ausschlusskriterien bzgl. der Salvage-Chemotherapie(n) nach Maßgabe des Prüfarztes (laut Packungsbeilage).</li> <li>• Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (die intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind erlaubt bis zum Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie). Hinzu kommen alle Patienten, deren Organtoxizität (außer hämatologisch) von einer vorherigen ALL Behandlung sich nicht bis auf Allgemeine Toxizitätskriterien für UE (CTCAE)-Grad 1 verbessert hat.</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>• Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie.</li> <li>• Patient hat zuvor eine Anti-CD19-Therapie erhalten.</li> <li>• Abnorme Laborwerte entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und / oder Alanin-Aminotransferase bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase und / oder Alkalische Phosphatase <math>\geq</math> dem 5-fachen der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN)</li> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\geq</math> dem 1,5-fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung)</li> <li>○ Kreatinin <math>\geq</math> dem 1,5-fachen des ULN oder eine (berechnete) Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> ml/min</li> </ul> </li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv).</li> <li>• Schwangere oder stillende Patientin oder Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden könnte.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden.</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 30 Tage seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Dreißig</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tage werden vom Tag 1 der laut Protokoll vorgegebenen Therapie berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere experimentelle Behandlungen während der Teilnahme an dieser Studie.</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie verabreichten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe.</li> <li>• Erneute Randomisierung in diese Studie oder vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Bestehende Zweifel beim Prüfarzt, dass der Patient alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich der Nachbeobachtungen, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können.</li> </ul> <p>Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung des Prüfarztes oder Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 101 Studienzentren in 21 Ländern und fünf Kontinenten (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsarm 1: Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion.</b> Ein Zyklus hatte eine Dauer von sechs Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine i.v. Dauerinfusion appliziert. Es folgten zwei behandlungsfreie Wochen in der Induktions- und Konsolidierungsphase und acht behandlungsfreie Wochen in der Erhaltungsphase.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Induktionszyklus: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag. Tag 8 bis 29: 28 µg/Tag.</li> <li>• Alle anschließenden Zyklen (zweiter Induktionszyklus, Konsolidierungszyklus, Erhaltungszyklus): Tag 1 bis 29: 28 µg/Tag.</li> </ul> <p>Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) verabreicht werden (verpflichtend für Patienten mit einem Blastenanteil &gt; 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl). Alle Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. eine Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Behandlungsarm 2: Salvage-Chemotherapie(n) nach Maßgabe des Arztes.</b></p> <p>Es lag im Ermessen des untersuchenden Arztes, eines von vier verschiedenen Chemotherapieregimes auszuwählen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FLAG ± Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5. Dosisanpassung bei Patienten &gt; 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m<sup>2</sup> am Tag 1 bis 5).</li> <li>2. HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m<sup>2</sup>/Tag ± Anthracyclin und / oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. native E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>3. Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-basierte Therapie (z. B. MTX 500 mg/m<sup>2</sup> bis 3 g/m<sup>2</sup> (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. nativer E.coli Asparaginase, PEG-Asparaginase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien.</li> <li>4. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin basierte Therapie mit: Clofarabin ≥ 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag bis zu fünf Tage.</li> </ol> <p>Nach Initiierung sollte das Regime der Salvage-Chemotherapie(n) nicht verändert werden. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Mit Veränderung des Therapieregimes waren die Kriterien eines Behandlungsabbruchs erfüllt. In diesem Fall sollte der Patient die Sicherheitsnachbeobachtung durchführen und während der anschließenden Langzeit-Nachbeobachtungsphase weiter überwacht werden.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der kompletten Remission (complete remission, CR) innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Rate der CR / CR mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery, CRh) / CR mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery, CRi) innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS)</li> <li>• Dauer der CR</li> <li>• Dauer der CR/CRh/CRi</li> <li>• Remission der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) innerhalb von zwei Behandlungszyklen</li> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität</li> <li>• Acute Lymphoblastic Leukemia Symptom Scale (ALLSS) Score</li> <li>• AlloHSZT mit oder ohne Behandlung mit Blinatumomab</li> </ul> <p><b>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz UE</li> <li>• 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT</li> <li>• Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung</li> <li>• Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter</li> </ul> <p><b>Definition der wichtigsten Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung</li> <li>• CR ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>○ Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl und absolute Neutrophilenzahl (ANC) &gt; 1000 pro µl)</li> <li>○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung</li> </ul> </li> <li>• CRh ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>○ Partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 50.000 pro µl und ANC &gt; 500 pro µl)</li> <li>○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung</li> </ul> </li> <li>• CRi ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≤ 5 % Blasten im Knochenmark</li> <li>○ Kein Nachweis einer Erkrankung</li> <li>○ Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten &gt; 100.000 pro µl oder ANC &gt; 1000 pro µl)</li> <li>○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR/CRh/CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat</li> <li>• MRD-Remission ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MRD-Wert &lt; 10<sup>-4</sup></li> <li>○ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) oder Durchflusszytometrie</li> </ul> </li> <li>• Lebensqualität ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um zehn Punkte des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat</li> <li>○ Dauer ab Baseline bis zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der einzelnen Symptom- bzw. Funktionsskalen anhand des EORTC QLQ-C30 oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat</li> <li>○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des EORTC QLQ-C30</li> <li>○ Erhebung am Tag 1, (Tag 8), Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen</li> </ul> </li> <li>• ALLSS-Score ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dauer ab Baseline bis zum Eintreten einer Abnahme in mindestens eine Kategorie der einzelnen Symptomskalen oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat</li> <li>○ Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um mindestens die Hälfte der Standardabweichung des ALLSS-Gesamtscores (Summe der Einzelwertungen) zu Baseline oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat</li> <li>○ Mittlere Veränderung ab Baseline anhand des ALLSS-Gesamtscores und der Symptomskalen. Erhebung am Tag 1, Tag 8, Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 85 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 und einem angenommenen Hazard Ratio (HR) von

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>0,70, im Full-Analysis-Set (FAS) 330 Todesfälle beobachtet werden müssen.</p> <p>Um 330 Todesfälle beobachten zu können, sollten etwa 400 Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein medianes Gesamtüberleben von 4,2 Monaten in der Kontrollgruppe,</li> <li>• eine über 25 Monate gestaffelte Rekrutierungsphase (8 % der gesamten Patientenrekrutierung in den Monaten 1 bis 7, 22 % in den Monaten 8 bis 14 und 70 % in den Monaten 15 bis 25),</li> <li>• eine siebenmonatige Nachbeobachtungsphase nach Aufnahme des letzten Patienten,</li> <li>• eine Abbruchrate von 10 % im Laufe der 32-monatigen Studiendauer.</li> </ul> <p>Für 300 in der Studie beobachtete Todesfälle wurde die Power mit annähernd 80 % berechnet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden zwei formale Zwischenanalysen zur Beurteilung des Gesamtüberlebens geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n = 165) der antizipierten Todesereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n = 248) der insgesamt 330 erwarteten Todesfälle.</p> <p><b>Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab:</b></p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Zwischenanalyse unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044.</p> <p><b>Test für vorzeitigen Abbruch im Rahmen der Futility-Analyse:</b></p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern das HR 0,995 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,878 in der zweiten Zwischenanalyse überschritt. Die Berechnung der genannten Grenzwerte der Futility-Analyse basierte auf nicht gebundenen Grenzen der beta-Spending-Funktion von Pampallona-Tsiatis (1994) mit einem Formparameter von -0,5 in East 5.3.</p> <p>Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden.</p> <p>Ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) überwachte die Zwischenanalysen und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von sechs Monaten im Studienverlauf.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit Salvage-Chemotherapie(n) nach Maßgabe des Prüfarztes randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder Email bestätigt, und jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Datensätze:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten.</li> <li>• Das Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set, SAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.</li> </ul>

		<p><b>Hierarchisches Testen:</b> Um das Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten, wurden die statistischen Tests der primären und wichtigen sekundären Endpunkte für die Primäranalyse in hierarchischer Reihenfolge strukturiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunächst wurde das Gesamtüberleben getestet.</li> <li>• Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Salvage-Chemotherapie(n) bezüglich des Gesamtüberlebens wurde daraufhin CR getestet.</li> <li>• Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR wurde CR/CRh/CRi getestet.</li> <li>• Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR/CRh/CRi wurde EFS getestet.</li> </ul> <p>In der Zwischenanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet.</p> <p>Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Salvage-Chemotherapie(n) behandelt wurden.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b> Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS.</li> <li>• Test und untersuchte Parameter:</li> <li>• Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> <li>• HR mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8b).</li> <li>• Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier-(KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b> Rate der CR/CRh/CRi innerhalb von zwei Behandlungszyklen, Rate der CR innerhalb von zwei Behandlungszyklen, MRD-Remission, Patientenanteil mit alloHSZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS.</li> <li>• Test und untersuchte Parameter:</li> <li>• Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab.</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteile in verschiedenen Behandlungsarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI.</li> <li>• Umgang mit fehlenden Werten: Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine CR bzw. MRD-Remission erreicht.</li> </ul> <p>EFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS.</li> <li>• Test und untersuchte Parameter: Analog zu Gesamtüberleben untersucht.</li> <li>• Zur Vermeidung eines Verzerrungspotentials durch die unterschiedliche Dauer der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet.</li> </ul> <p>Dauer der CR, Dauer der CR/CRh/CRi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: Patienten aus dem FAS, die eine CR bzw. CR/CRh/CRi erreicht hatten.</li> <li>• Test und untersuchte Parameter:</li> <li>• Remissionswahrscheinlichkeit geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> </ul> <p>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: SAS.</li> <li>• Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 oder höher.</li> <li>• Untersuchte Parameter:</li> <li>• Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt.</li> <li>• Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert.</li> <li>• Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt.</li> <li>• Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Analyse der Endpunkte zur Lebensqualität:</b> Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität, ALLSS Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: EORTC QLQ-C30 Analyse-Set bzw. ALLSS Analyse-Set</li> <li>• Test und untersuchte Parameter:</li> <li>• Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab</li> <li>• HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b).</li> <li>• Wahrscheinlichkeit für eine Abnahme der Skalen mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster.</li> <li>• Mittlere Veränderung im Zyklus 1 zwischen Blinatumomab und einer Chemotherapie im Vergleichsarm wurde anhand eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) ermittelt. Fehlende Werte wurden imputiert, unter der Annahme, dass sie zufällig fehlend sind.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Gesamtüberleben) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von acht Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT (z.B. Alter &lt; 35 Jahre, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten. Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patienten werden zusammengefasst)</li> <li>• Alternative Altersgruppeneinteilungen (&lt; 35 Jahre vs. 35 bis 54 Jahre vs. 55 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0 vs. 1 vs. ≥ 2)</li> <li>• Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (0 vs. 1 vs. ≥ 2)</li> <li>• r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen)</li> <li>• r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind, bei Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (&lt; 50 % vs. ≥ 50 %)</li> <li>• Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (&lt; 50.000 pro µl vs. 50.000 bis 100.000 pro µl vs. &gt; 100.000 pro µl)</li> <li>• Beabsichtigte Chemotherapie(n)</li> <li>• CD20-Status (positiv vs. negativ)</li> <li>• CD22-Status (positiv vs. negativ)</li> <li>• Region (USA vs. Europa vs. andere Regionen weltweit).</li> </ul> <p>Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressions-Modell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion &lt; 0,10 wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-14 im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N = 405</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 271</li> <li>• Salvage-Chemotherapie(n): N = 134</li> </ul> <p>b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 376</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 267</li> <li>• Salvage-Chemotherapie(n): N = 109</li> </ul> <p>c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben berücksichtigt wurden (FAS): N = 405</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 271</li> <li>• Salvage-Chemotherapie(n): N = 134</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Blinatumomab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE: n = 0 (0 %)</li> <li>• Patientenwunsch abzubrechen: n = 1 (0,4 %)</li> <li>• Tod: n = 2 (0,7 %)</li> <li>• Protokoll spezifische Kriterien: n = 1 (0,4 %)</li> </ul> <p><b>Salvage-Chemotherapie(n):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE: n = 2 (1,5 %)</li> <li>• Patientenwunsch abzubrechen: n = 22 (16,4 %)</li> <li>• Tod: n = 1 (0,7 %)</li> <li>• Protokoll spezifische Kriterien: n = 0 (0 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie dauerte vom 03.01.2014 (Registrierung des ersten Patienten) bis zum 04.01.2016 an. Die Studie beinhaltete eine maximal dreiwöchige Screeningphase, eine Behandlungsphase mit einer von der Anzahl der Therapiezyklen abhängigen Dauer, eine Sicherheits-nachbeobachtung 30 (± 3) Tage nach der letzten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung sowie eine Langzeit-Nachbeobachtungsphase, während der der Erkrankungsstatus der Patienten alle drei Monate ( $\pm 2$ Wochen) via Klinikbesuch oder Telefonkontakt überprüft wurde. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase sollte enden, wenn wenigstens 300 Todesfälle aufgetreten waren oder zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über zwölf Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten andauerte.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Zwischenanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 248 (75 %) von 330 Todesfällen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben mit $p = 0,011$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p = 0,0183$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte nach Empfehlung des DMC am 28.01.2016.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

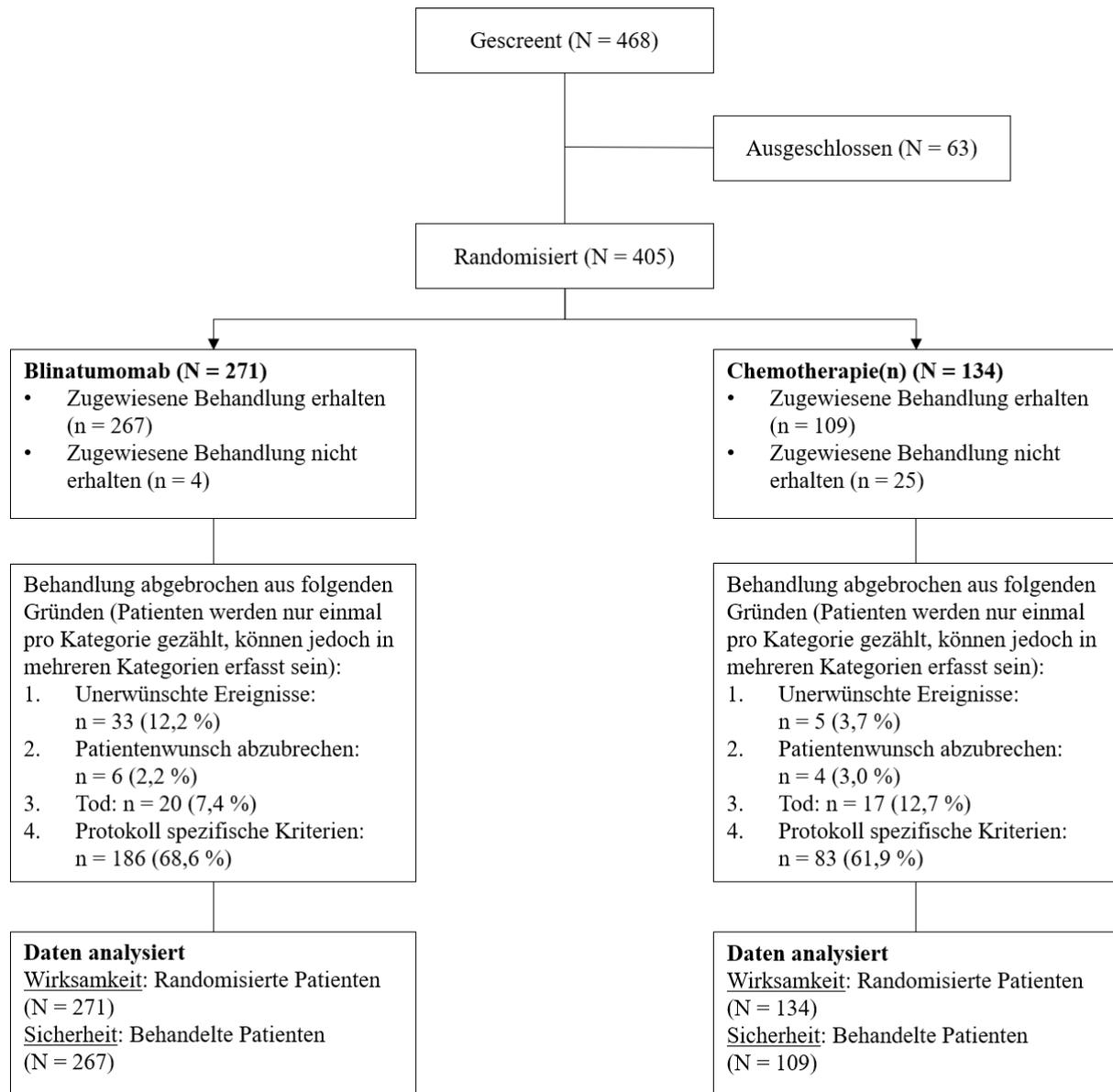


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie 00103311 (TOWER)

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

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120216 (ALCANTARA)

**Studie: 20120216 (ALCANTARA)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 20120216 (ALCANTARA). A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects With Relapsed / Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study) vom 26.05.2017 (Amgen 2017c).	A
Study Protocol for Study 20120216 (ALCANTARA). A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study) vom 15.09.2014 (Amgen 2014b).	B
Statistical Analysis Plan for Study 20120216 (ALCANTARA). A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study) vom 10.10.2014 (Amgen 2014a).	C

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

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

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B, C).

---

1.

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B, C).

2.

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

---

---

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B, C).

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von Patienten (A, B, C).

---

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Komplette Remission (CR/CRh/CRi)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Komplette MRD-Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS. Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte****• Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts basiert auf dem FAS, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Infusion mit Blinatumomab erhielten. Die Definition vom FAS stimmt im Rahmen einer einarmigen Studie mit dem ITT-Prinzip überein. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten (A, B, C).

---

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B, C).

---

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die retrospektive Kohortenstudie 20160462

**Studie: 20160462**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 20160462. A Retrospective Cohort Study of Salvage Treatment Outcomes Among Adult Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia-chromosome Positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 12.04.2018 (Amgen 2018a).	A
Study Protocol for Study for Study 20160462. A Retrospective Cohort Study of Salvage Treatment Outcomes Among Adult Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia-chromosome Positive (Ph+) B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) vom 22.06.2017 (Amgen 2017d).	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B).

---

1.

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

- ja**       **unklar**       **nein**

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

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

- ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B).

---

2.

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

---

---

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Es gibt keine weiteren Behandlungsgruppen (A, B).

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Verblindung von Patienten (A, B).

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B).

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B).

---

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Anwendung des ITT-Prinzips (A, B).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B).

---

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

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Komplette Remission (CR/CRh/CRi)****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B).

---

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

---

Es handelt sich um eine offene, einarmige, retrospektive Kohortenstudie. Daher erfolgte keine Anwendung des ITT-Prinzips (A, B).

---

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B).

---

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

ja       nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Relevante Daten sind innerhalb der oder zwischen den Studienunterlagen konsistent, die Angaben sind plausibel und adäquate statistische Verfahren werden angewendet (A, B).

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 00103311 (TOWER)

**Studie:** 00103311 (TOWER)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 00103311 (TOWER). A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (Amgen 2016, 2017b)	A
Study Protocol for Study 00103311 (TOWER). A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (Amgen 2013b)	B
Statistical Analysis Plan for Study 00103311 (TOWER). A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study) (Amgen 2013a)	C

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (A, B, C).

1.

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

- ja**       **unklar**       **nein**

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (A, B, C).

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

- ja**       **unklar**       **nein**

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

2.

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

---

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) durchgeführt (A, B, C).

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten (A, B, C).

---

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

---

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B, C).

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Studie 00103311 (TOWER) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Symptomatik****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden und einen Baseline-Wert sowie mindestens einen post-Baseline-Wert im EORTC QLQ-C30 hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Symptomatik (A, B, C).

---

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

ja       nein

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Symptomatik durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit Baseline-Werten und mindestens einem vorhandenen post-Baseline-Wert im EORTC QLQ-C30 im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ C30 in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik als niedrig eingestuft (A, B, C).

---

**Endpunkt: Lebensqualität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A, B, C).

---

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

---

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden und einen Baseline-Wert sowie mindestens einen post-Baseline-Wert im EORTC QLQ-C30 hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Lebensqualität (A, B, C).

---

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

---

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Lebensqualität durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen mit Baseline-Werten und mindestens einem vorhandenen post-Baseline-Wert im EORTC QLQ-C30 im EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Funktionsskalen aus dem EORTC QLQ-C30 in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft (A, B, C).

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

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

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

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

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---