

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 F

*Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter
und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer
ALL*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.3 Meta-Analysen	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	48
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
4.3.1.1.1 Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	50
4.3.1.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	50
4.3.1.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	53
4.3.1.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	55
4.3.1.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	55
4.3.1.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.2 Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL	57
4.3.1.1.2.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.3.1.1.2.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	59
4.3.1.1.2.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.2.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	62

4.3.1.1.2.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	85
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	86
4.3.1.3.1	Gesamtüberleben – RCT	87
4.3.1.3.2	Rezidivfreies Überleben – RCT	101
4.3.1.3.3	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT	112
4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT	129
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	132
4.3.2	Weitere Unterlagen	132
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	132
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	132
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	133
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	133
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	133
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	136
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	136
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	136
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	137
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	137
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	138
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	141
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	142
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	143
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	144
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	144
4.4.1.1	Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	144
4.4.1.1.1	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	144
4.4.1.1.2	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	144

4.4.1.2	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	145
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	146
4.4.2.1	Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	147
4.4.2.1.1	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	149
4.4.2.1.2	Säuglinge (Kinder $\geq$ 1 Monat und $<$ 1 Jahr) mit refraktärer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL.....	149
4.4.2.2	Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL	149
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	156
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	157
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	157
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	157
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	157
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	157
4.6	Referenzliste.....	159
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		164
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		168
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		170
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		172
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		284
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		309
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 F		323

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910 ...	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für pädiatrische Patientinnen und Patienten	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für erwachsene Patientinnen und Patienten	29
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie E1910 zu Baseline	38
Tabelle 4-5: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Studie E1910	40
Tabelle 4-6: Erfassung von Expedited UE in der Studie E1910	44
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studie E1910	65
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen der Studie E1910	67
Tabelle 4-19: Im Dossier dargestellte Analyse-Sets der Studie E1910	69
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie E1910	71
Tabelle 4-21: Zeit bis zur Zensurierung für Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben der Studie E1910	77
Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte der Studie E1910	77
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im GMALL-Register	84

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie E1910	90
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910	91
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	92
Tabelle 4-29: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS).....	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Studie E1910 für den Endpunkt Gesamtüberleben, zensiert bei alloHSZT – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse.....	95
Tabelle 4-31: Ergebnisse für KM-Raten der Studie E1910 für den Endpunkt Gesamtüberleben, zensiert bei alloHSZT– MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse	95
Tabelle 4-32: Ergebnisse den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set).....	98
Tabelle 4-33: Ergebnisse für KM-Raten für Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)	98
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben in der Studie E1910	101
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910	102
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	103
Tabelle 4-37: Ergebnisse für KM-Raten für Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS).....	103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Einzelkomponenten des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie E1910	105
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für KM-Rate für Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Sets).....	109
Tabelle 4-42: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)	110

Tabelle 4-43: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Studie E1910	112
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in der Studie E1910	114
Tabelle 4-45: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)	115
Tabelle 4-46: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach schwerstem CTCAE Grad – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)	116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)	117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)	119
Tabelle 4-49: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)	124
Tabelle 4-50: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)	125
Tabelle 4-51: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE von besonderem Interesse – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)	127
Tabelle 4-53 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	130
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	131
Tabelle 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	132
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	133
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	134
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	134
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	138
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	138
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	139

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	141
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910	152
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	156
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie E1910.....	285
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E1910	310

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	54
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	60
Abbildung 4-3: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910	80
Abbildung 4-4: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	93
Abbildung 4-5: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse..	97
Abbildung 4-6: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	99
Abbildung 4-7: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	106
Abbildung 4-8: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse	108
Abbildung 4-9: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	111
Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie E1910	308

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
B-ALL	B-Zell ALL
BiTE®	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
cm	Zentimeter
COG	Children's Oncology Group
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematological Recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (Cytokine Releasing Syndrome)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTD	Common Technical Document
CTEP-AERS	Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DSMC	Data Safety Monitoring Committee

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FAS	Full-Analysis-Set
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-InSitu-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	Gegebenenfalls
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei
HR	Hazard Ratio oder Hochrisiko (High Risk)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IEM	Isoliert extramedullär
i.m.	Intramuskulär
IntReALL	International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL
IR	Intermediärrisiko (Intermediate Risk)
i.t.	Intrathekal
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LR	Niedrigrisiko (Low Risk)
LTRL	Leukemia Translational Research Laboratory
m ²	Quadratmeter

Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
Min	Minimum
mm ³	Kubikmillimeter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten oder Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis oder Anzahl Patientinnen und Patienten unter Risiko
N	Anzahl oder Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse oder Anzahl Patientinnen und Patienten in der Risiko-Population
n. b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
n. z.	Nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Peroral
POMP	6-Mercaptopurin + Vincristin + Methotrexat + Prednison
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA Preferred Term)
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SAP	Statistischer Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Safety-Analysis-Set
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung

SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SPEER	Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting
STE	Surrogate Threshold Effects
Step 3-SAS	Step 3-Safety-Analysis-Set
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TF	Therapieversagen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKALL	Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (Intervention) bei der Behandlung von neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten und bei Säuglingen mit rezidiverter / refraktärer Philadelphia-Chromosom negativer (Ph-) CD19-positiver (CD19+) B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu bewerten?

Die vorliegenden Anwendungsgebiete umfassen Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit rezidiverter / refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL sowie erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie.

Die bereits bestehenden Zulassungen für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv im Rahmen der Konsolidierungstherapie sowie Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr oder älter, die refraktär sind oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidiert sind, wurden jeweils erweitert auf Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Die entsprechenden Zulassungen ab einem Jahr wurden bereits durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet (1, 2).

Da die Nutzenbewertung für die pädiatrische Indikation für Kinder ab einem Jahr bereits erfolgt ist, fokussiert das vorliegende Dossier u. a. auf die differente Patientenpopulation von Säuglingen im Alter von einem Monat bis unter einem Jahr. Ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien oder nach vorangegangener alloHSZT ist aufgrund der sehr langen – in der Regel mehrjährigen – Therapiedauer der ALL im Säuglingsalter (< 1 Jahr) nahezu ausgeschlossen. Vereinzelt (in ca. 5 % der Fälle) sprechen Säuglinge nicht auf die Induktionstherapie an und weisen somit eine refraktäre Erkrankung auf, oder es kommt unter laufender Erstlinientherapie zu einem sehr frühen Rezidiv noch innerhalb des ersten Lebensjahres, das per Definition als Hochrisiko-Rezidiv eingestuft wird (3, 4). Daraus ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet für Säuglinge zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie, sowie
- Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.

Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die für eine Behandlung mit Blinatumomab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen, befinden sich nach erfolgter Induktionstherapie in der Phase der Konsolidierung. Für Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine nachweisbare Minimale Resterkrankung (MRD) bzw. ein

molekulares Therapieversagen aufweisen, wurde Blinatumomab bereits 2019 durch die Europäische Kommission zugelassen und durch den G-BA bewertet (5). Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die bewertungsrelevante Patientenpopulation:

- Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Bezug genommen.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und sicherheitsrelevanter Endpunkte.

Datenquellen

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 MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ 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) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Gemäß Vorgabe wurde auch die Internetseite des G-BA, das Clinical Data Suchportal der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce-Öffentlicher Teil) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten Studien durchsucht.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt. Neben der für die Erweiterung des Anwendungsgebiets zulassungsbegründende Studie E1910 wurde keine weitere Studie als relevant für die oben genannte Fragestellung identifiziert.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie sowie für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wird mittels Evidenztransfer auf die bereits durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren für Kinder > 1 Jahr Bezug genommen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie E1910. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie E1910 erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials (Anhang 4-F) in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotential und die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie E1910 wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll bzw. dem statistischen Analyse-Plan (SAP) dargestellt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen des Datenschnitts vom 23.06.2023 (Primäranalyse).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Blinatumomab ist seit 2015 zugelassen und stellt das erste klinisch verfügbare Arzneimittel dar, das sich den Bispezifischen T-Zell-verstärkenden Antikörperkonstrukt (BiTE[®]) Mechanismus zunutze macht. In zahlreichen klinischen Studien hat Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten jeden Alters, vom Säugling bis hin zu sehr alten Patientinnen und Patienten, erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens sowie eine geringe Toxizität der Behandlung gezeigt, die ggf. auch eine Reduktion der Polychemotherapie ermöglicht (6-13). Des Weiteren ist der Wirkmechanismus von Blinatumomab unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapie-Regime, Philadelphia-Chromosom-Status und MRD-Status (6-11). Entsprechend ist eine konstant hohe Wirksamkeit bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Charakteristika mit B-Vorläufer ALL zu erwarten, und Blinatumomab wird folgerichtig in aktuellen Leitlinien in zahlreichen Indikationen, wie z. B. für die Konsolidierungstherapie im Rahmen der Primärtherapie und im Rezidiv der ALL, empfohlen (6-10).

Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab, die in der Regel ambulant durchgeführt werden kann, deutlich besser verträglich (14). Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS, mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität (häufig sich äußernd als Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit). Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. zwei Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung, in der klinischen Praxis in Deutschland, kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese in der Regel rasch abklingen (15, 16). Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Die Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß wird nachfolgend getrennt für Säuglinge bzw. für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL dargestellt.

Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Säuglingen mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL erfolgt unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

Während die meisten Krebsarten ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (17). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von unter 5 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren liegt (6, 18). Daraus folgen unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens bezüglich der Altersgruppen. Grundsätzlich ist aber, unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten, der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung. Dieser Anspruch wird jedoch, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute noch nur unvollständig eingelöst.

Dies hat gravierende Konsequenzen für die Betroffenen, sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter: kann der Therapieanspruch einer Heilung nicht erfüllt werden, führt die ALL, als akute Leukämieform häufig rasch zum Tode.

Etwa 80 % der Kinder und Jugendlichen, die an einer ALL erkranken, können derzeit nach primärer Therapie geheilt werden, ca. 10 % bis 15 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (19). Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) weisen hingegen eine sehr aggressive Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf. Beispielsweise liegt das erkrankungsfreie Überleben nach sechs Jahren bei nur 46 % (12). Insbesondere Säuglinge mit rezidivierter ALL haben eine besonders schlechte Prognose, denn nur ca. 20 % der Kinder überleben (3). Ein letaler Ausgang der Erkrankung in dieser Altersgruppe stellt einen besonders tragischen Verlust dar. Die Lebenserwartung betroffener Kinder reduziert sich schätzungsweise um durchschnittlich 73 Jahre (20).

Von hoher Bedeutung sind darüber hinaus auch Spätfolgen sowohl der Erkrankung als auch der Therapie. Diese sind bei Leukämien im Kindesalter besonders ausgeprägt; infolge der Chemo- oder Radiotherapie können alle Organsystemen von teils schwerwiegenden Langzeitfolgen betroffen sein. Eine mögliche Folge ist das gehäufte Auftreten heterogener Erkrankungen wie z. B. Katarakt, Tinnitus, Polyneuropathie, Eisenüberladung, sexueller Funktionsstörungen oder therapiebedingter Osteonekrosen, die aufgrund ihres Schweregrades bereits in jungen Jahren die Implantation beispielsweise einer Endoprothese des Hüftgelenks erfordern (19, 21). Zudem kann es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Aktivitäten des täglichen Lebens kommen. Das höchste Risiko für die Entwicklung gesundheitlicher Langzeitfolgen besteht dabei für Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie sowie einer alloHSZT behandelt wurden (21).

Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen. Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie

der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (22). Ein Ansatz, der jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden ist. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei 1 % bis 3 % der Kinder zum Tod. Auch eine alloHSZT ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll (23).

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant im Organismus verbleiben, aber weiterhin teilungsfähig sind. Zur Vorbeugung und auch zur Behandlung der Resistenz ist somit ein Wirkmechanismus erforderlich, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Besonders vielversprechend sind hier zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen wirksam werden (6-11).

Die Beschreibung des Zusatznutzens ist nachfolgend getrennt für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie bzw. für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL dargestellt.

Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Die Indikationserweiterung für das Hochrisiko-Erstrezidiv der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie für Kinder von einem Jahr oder älter wurde vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) bewertet (2). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Da diese gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellt, leitet sich mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren für Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein **erheblicher** Zusatznutzen ab.

Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Indikationserweiterung für die refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL für Kinder von einem Jahr oder älter wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für die pädiatrische rezidierte / refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) bewertet (1). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Aufgrund der Definition jeglichen Rezidivs innerhalb 18 Monaten nach Erstdiagnose als Hochrisiko-Erstrezidiv fallen alle Säuglinge, die ein Rezidiv erleiden, in das

Anwendungsgebiet der Hochrisiko-Erstrezidiv Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Es verbleiben somit nur refraktäre Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da die Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellen, leitet sich mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren ebenfalls für Säuglinge ab dem vollendeten ersten Lebensmonat mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL – welche äußerst selten Auftritt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) – ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen ab.

Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

Während die meisten Krebsarten bei erwachsenen Patienten die maximale Inzidenz im höheren Lebensalter zeigen und damit auch ein hohes bzw. höheres medianes Erkrankungsalter aufweisen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (17). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von unter 5 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren liegt (6, 18). Hieraus resultieren unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens bezüglich der Altersgruppen. Grundsätzlich ist aber der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten. Dieser Anspruch wird jedoch, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute nur unvollständig erfüllt.

Dies hat gravierende Konsequenzen für die Betroffenen: Als akute Leukämieform führt die ALL, so keine Heilung erreicht werden kann, häufig rasch zum Tode. Laut Auswertungen des Registers der German Multicenter study group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren nach 3 Jahren 77 %, der Patientinnen und Patienten im Alter von > 55 Jahren nur 36 % (24, 25). In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (20).

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (26). Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (26). Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines

Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen.

Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (22). Ein Ansatz, der jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden ist. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei bis zu 10 % der Erwachsenen bzw. bis zu 20 % der älteren Patienten über 70 Jahren zum Tod. Auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll (23).

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant im Organismus verbleiben, aber weiterhin teilungsfähig sind. Dies ist das Resultat primärer oder, unter dem Selektionsdruck der Therapie, durch Mutation erworbener Resistenzmechanismen gegenüber den eingesetzten Chemotherapeutika. Vorbeugung und Behandlung der Resistenz erfordern einen Wirkmechanismus, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Besonders vielversprechend sind hier zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen wirksam werden (8).

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab für **neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL** sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		Erheblicher Zusatznutzen
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	
Morbidity		
RFS		Beträchtlicher Zusatznutzen
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 77,0 [67,8; 83,8] vs. 60,5 [50,1; 69,4]	
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
Safety-relevant endpoints		
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
Die Analysen des Gesamtüberlebens und des RFS für MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem FAS und für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem Step 3-Analysis-Set. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Tabelle 4-19 beschrieben.		
a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)		
alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: Nicht bestimmbar; RFS: Rezidivfreies Überleben; SAS: Safety-Analysis-Set; vs.: Versus		
Quelle: (27)		

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zusammenfassend beschrieben.

Mortalität

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung (6). Die Langzeitüberlebensrate liegt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 55 Jahren bei etwa 60 % bis 70 % (6). Rezidive treten in der Regel bis zu fünf Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, so dass eine Heilung angenommen werden kann. Der Therapieanspruch mit Blinatumomab ist kurativ (6, 10).

In der Studie E1910 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm 82,4 % und liegt damit deutlich über der entsprechenden Rate unter Behandlung mit einer Chemotherapie (62,5 %). Somit ist anzunehmen, dass die Mehrzahl der MRD-negativen Patientinnen und Patienten als geheilt betrachtet werden kann. Das Risiko zu versterben konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; $p = 0,001$). Während des Beobachtungszeitraumes der Studie E1910 verstarben im Blinatumomab-Arm 19 von 112 MRD-negativen Patientinnen und Patienten (17,0 %), und mit 40 von 112 Patientinnen und Patienten (35,7 %) mehr als doppelt so viele im Chemotherapie-Arm. Diese Ergebnisse konnten in der erweiterten Populationsanalyse von MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten bestätigt werden (HR: 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; $p < 0,001$).

Fazit

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer wesentlichen und bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf. Spätestens fünf Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6). Somit zeigt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate für diese Patientinnen und Patienten. Damit besteht ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das Gesamtüberleben in der Nutzenkategorie Mortalität.

Morbidität

In der Studie E1910 wurde der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) zur Erfassung der Morbidität der Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL untersucht. In dem hier vorliegenden, kurativen Therapieansatz werden mögliche Rezidive als von entscheidender Bedeutung für die Betroffenen und somit als patientenrelevant eingestuft.

Rezidive traten unter Blinatumomab + Chemotherapie bei 25 von 112 MRD-negativen Patientinnen und Patienten (22,3 %) auf. Unter Chemotherapie allein erlitten 43 von 112 Patientinnen und Patienten (38,4 %) ein Rezidiv bzw. verstarben. Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88]; $p = 0,006$). Die 5-Jahres-RFS-Rate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten betrug unter

Blinatumomab + Chemotherapie 77,0 % gegenüber 60,5 % unter Chemotherapie allein. Vergleichbare Ergebnisse werden auch in der erweiterten Populationsanalyse von MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; $p = 0,003$) gezeigt.

Fazit

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer deutlichen Verbesserung der rezidivfreien Überlebenszeit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL. Die in dieser Indikation als relevant erachtete Zeitspanne des Rezidivfreien Überlebens von fünf Jahren nach erreichter Remission, um bei Patientinnen und Patienten von einer erfolgreichen **Heilung** auszugehen, wird bei einer Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie signifikant häufiger erreicht als mit Chemotherapie allein. Dies bedeutet eine wesentliche Verbesserung des primären Therapieziels durch die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit die Chance auf Heilung zu erhöhen. Es zeigt sich zusammenfassend für diese gleichgerichteten Effekte ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das RFS in der Nutzenkategorie Morbidität.

Sicherheit

Die Sicherheit von Blinatumomab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wurde in der Studie E1910 für die Behandlung Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein untersucht.

Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so lange (Tabelle 4-22). Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab, in der klinischen Praxis in Deutschland, können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden. Durch die sehr kurze Halbwertszeit des Arzneimittels (ca. zwei Stunden) klingen unerwünschte Wirkungen in der Regel rasch ab (15, 16).

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Studie E1910 wurden hauptsächlich US-amerikanische Patientinnen und Patienten rekrutiert. Für eine Übertragung der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext wurde ein Vergleich der Studienpopulation mit einem entsprechenden Patientenkollektiv aus Deutschland durchgeführt; der Vergleich zeigt sehr homogene Patientencharakteristika (28).

Auch das in Studie E1910 eingesetzte Chemotherapie-Regime entspricht den Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (29). International

gibt es zahlreiche unterschiedliche ALL-Therapieprotokolle, die sich u. a. in Details zu Dosierungen, Anwendungsintervallen und Medikamentenauswahl unterscheiden; keines davon gilt jedoch als überlegen oder als Standard (6, 7, 29).

Zusammenfassend gewährleistet die Studie E1910 entsprechend ihrer Populations- sowie Therapieregimekriterien eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie gegenüber einer alleinigen Konsolidierungstherapie zu beurteilen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bei einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit (6). Die verlorenen Lebensjahre werden in Deutschland bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (20).

Mit Blinatumomab ist es möglich, Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6), sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht.

Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrolliert Studie (RCT) der Evidenzstufe Ib, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein im Rahmen der Konsolidierungstherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglicht und den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate: 82,4 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 62,5 % unter Chemotherapie allein, Full-Analysis-Set (FAS)); das Sterberisiko wurde um 56 % reduziert.
- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (5-Jahres-RFS-Rate: 77,0 % vs. 60,5 %, FAS); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung.

- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der Studie E1910 sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als **Hinweis** einzustufen.

Blinatumomab schließt als zielgerichtete Behandlungsoption, die in der Lage ist, das Überleben und die Heilungsrate der Patientinnen und Patienten erheblich zu verbessern und zudem das Rezidivrisiko signifikant zu senken, eine wichtige Lücke im therapeutischen Bedarf.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie einem bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

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

- Säuglingen (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie,
- Säuglingen (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL sowie
- Neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ Minimale Resterkrankung (MRD)-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (Patientenpopulation)

auf Basis der best-verfügbaren Evidenz zu bewerten?

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und sicherheitsrelevanter Endpunkte (Endpunkte).

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726 / 2004 von Blinatumomab, das gemäß Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V als belegt (30). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 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.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für pädiatrische Patientinnen und Patienten

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patienten-population	E1	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL ^a - Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) - Rezidiert (inkl. Hochrisiko-Erstrezidiv) oder refraktär	A1	Patientenpopulation nicht der bewertungsrelevanten Population entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (16)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Intervention	E2	Blinatumomab (5 oder 15 µg/m ² /Tag) ^b	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (16)
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (30)
Endpunkte	E4	Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	A4	Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimension gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (30)
Studientyp	E5	RCT oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeit zu RCT	A5	• Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studie • Laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse • Fallserie, tierexperimentelle oder retrospektive Studie	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (30)
Publikations-typ	E6	Vollpublikation (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	A6	• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder anderen Sekundärpublikation bereits publizierter Daten • Konferenz Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
Publikations-sprache	E7	Deutsch und / oder Englisch	A7	Publikation in anderer Sprache	

a: Die Zulassungserweiterung umfasst Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit einem HR-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie sowie mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL, die refraktär oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist (29).

b: Pädiatrische Patientinnen und Patienten (Körpergewicht von < 45 kg) mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung werden an den Behandlungstagen 1 bis 7 mit 5 µg/m² Blinatumomab pro Tag und an den Behandlungstagen 8 bis 28 mit 15 µg/m² pro Tag dosiert. Im Rahmen der Konsolidierungstherapie werden

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Körpergewicht von < 45 kg) mit 15 µg/m² pro Tag dosiert (29). ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HR: Hochrisiko; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; µg: Mikrogramm; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für erwachsene Patientinnen und Patienten

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1 Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie • MRD-negativ	A1 Patientenpopulation nicht der bewertungs-relevanten Population entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (16)
Intervention	E2 Blinatumomab (15 µg/m ² /Tag bzw. 28 µg/Tag) ^a im Rahmen der Konsolidierungstherapie	A2 Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (16)
Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (30)
Endpunkte	E4 Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	A4 Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimension gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 VerfO (30)
Studientyp	E5 RCT oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeit zu RCT	A5 • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studie • Laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse • Fallserie, tierexperimentelle oder retrospektive Studie	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (30)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Publikations- typ	E6	Vollpublikation (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	A6	• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder anderen Sekundärpublikation bereits publizierter Daten • Konferenz Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
Publikations- sprache	E7	Deutsch und / oder Englisch	A7	Publikationen in anderer Sprache	
a: Erwachsene Patientinnen und Patienten (Körpergewicht von ≥ 45 kg) werden mit 28 µg Blinatumomab pro Tag dosiert (29). ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; µg: Mikrogramm; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Das Einschlusskriterium für die **Patientenpopulation** stellt sicher, dass Studien eingeschlossen werden, die Patientinnen und Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet untersuchen (16). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums zur **Intervention** abgebildet (16). 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 (30). Das Einschlusskriterium zu den **Endpunkten** gewährleistet, dass Studien eingeschlossen werden, für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet werden. Anhand des Einschlusskriteriums **Studientyp** werden ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) oder darauf beruhende Meta-Analysen oder systematische Übersichtsarbeiten einbezogen. Das Einschlusskriterium zum **Publikationstyp** stellt sicher, dass nur Volltextpublikationen mit ausreichend hoher Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen einbezogen werden und dass Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. inhaltliche Duplikate 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 systematischen bibliografischen Literaturrecherchen erfolgten am 16.12.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweiligen Datenbanken adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog® abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages.

Die Suchstrategien wurden hinsichtlich des Studientyps auf RCT eingeschränkt (31). Alle detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert. Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in den Abschnitten 4.3.1.1.1.2 und 4.3.1.1.2.2 dargestellt.

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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/arzneimittel-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 Suchen wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und über das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal am 16.12.2024 durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln und mit angepassten Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in den Abschnitten 4.3.1.1.1.3 und 4.3.1.1.2.3 dargestellt.

Die Suchen über das Clinical Data Suchportal der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, wurde am 31.08.2020 von AMIce (Öffentlicher Teil) abgelöst) wurden am 27.12.2024 durchgeführt. Ergebnisse hierzu sind ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.1.1.3 und 4.3.1.1.2.3 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 -ergebnissen¹. 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.

Für die Studie E1910, die für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab eingeschlossen wurde, liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan (SAP), dem klinischen Studienbericht (CSR) sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor.

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu der Studie E1910 (NCT02003222) wurde am 27.12.2024 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (<https://www.g-ba.de/>) durchgeführt.

Die Studie E1910 wurde in den folgenden Verfahren als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben:

- Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376

¹ 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
- Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289
- Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201
- Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610
- Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703

Ergebnisse hierzu sind ebenfalls in dem Abschnitt 4.3.1.1.2.4 dargestellt.

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 Nutzenbewertung erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA zunächst auf Basis von 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 und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C für die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche bzw. in Anhang 4-D für die ausgeschlossenen Studien der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken dargestellt.

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 bewertungsrelevante Studiencharakteristika der Studie E1910 aus dem Studienprotokoll, SAP und CSR extrahiert und diese hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials bewertet.

Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene ist im Bewertungsbogen in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checklisten für die Studie E1910 ist im 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

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

³ 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.

⁴ 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

Die Patientenpopulation der Studie E1910 wird anhand der folgenden Populationscharakteristika beschrieben (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der Studie E1910 zu Baseline

Charakteristika	Ausprägungen in Studie E1910
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	• Männlich • Weiblich • Unbekannt
Ethnie 1	• Hispanisch oder Latino • Nicht Hispanisch oder Latino • Andere • Unbekannt
Ethnie 2	• Indigene Bevölkerung Amerikas einschließlich Alaskas • Asiatisch • Schwarz / afroamerikanisch • Indigene Bevölkerung Hawaiis einschließlich weiterer pazifischer Inseln • Weiß • Andere • Unbekannt
Alter	In Jahren
Altersgruppe 1	• < 55 Jahre • ≥ 55 Jahre

Charakteristika	Ausprägungen in Studie E1910
	Unbekannt
Altersgruppe 2	≥ 18 und < 35 Jahre ≥ 35 und < 55 Jahre ≥ 55 und < 65 Jahre 65 Jahre
Land	- Kanada - Israel - USA
Körpergröße	In cm
Körpergewicht ^a	In kg
Körperoberfläche ^a	In m ²
<i>Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika</i>	
ECOG Performance Status	0 1 2 3 4
Ergebnisse Knochenmarkbiopsie	- Knochenmarkbeteiligung - Keine Knochenmarkbeteiligung - Unbestimmt
Zellularität des Knochenmarks ^b	In %
Anteil der Blasten im Knochenmark ^c	In %
MRD	- Positiv (≥ 0,01 % bzw. ≥ 10⁻⁴) - Negativ (< 0,01 % bzw. < 10⁻⁴) - Unzureichend
Vorherige Operation ^d	- Ja - Nein
Vorherige Strahlentherapie	- Ja - Nein
CD20-Status	- Positiv - Negativ - Nicht erhoben
Rituximab-Verwendung	- Ja - Nein - Nicht erhoben
Absicht eine alloHSZT zu erhalten	- Ja - Nein
Die Erhebung zur Baseline ist die letzte Bewertung, die am oder vor dem Datum der ersten Verabreichung der im Protokoll festgelegten Konsolidierungstherapie vorgenommen wurde. Wenn keine im Prüfplan festgelegte	

Charakteristika	Ausprägungen in Studie E1910
Konsolidierungstherapie verabreicht wurde, dann ist der Ausgangswert die letzte Bewertung, die am oder vor dem Datum der Randomisierung / Step 3-Registrierung vorgenommen wurde.	
a: Als Baseline-Wert für Körperoberfläche und Gewicht wurde die letzte Messung berücksichtigt, die vor oder nach Randomisierung / Registrierung für die Konsolidierungstherapie durchgeführt wurde.	
b: Prozentwert bezieht sich auf den Anteil der hämatopoetische Zellen im Knochenmark.	
c: Prozentwert bezieht sich auf den Blastenanteil im Knochenmark.	
d: Eine vorherige Operation bezieht sich auf eine frühere Krebsbehandlung mit therapeutischer Absicht.	
alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation;	
cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter;	
MRD: Minimale Resterkrankung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Die Charakterisierung der Population der Studie E1910 ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Aufgrund der Charakteristik der dargestellten Patientenpopulation wird die Studie E1910 für die Ableitung des Zusatznutzens für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL herangezogen.

Analysepopulation

Die Studie E1910 unterscheidet zwei Behandlungsgruppen in Abhängigkeit ihres MRD-Status: MRD-negative und MRD-positive Patientinnen und Patienten. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle zur Konsolidierungstherapie randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ waren. Zum Safety-Analysis-Set (SAS) zählten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie E1910 sind in Tabelle 4-5 nach den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst.

Tabelle 4-5: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Studie E1910

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie E1910
Mortalität	Gesamtüberleben
Morbidität	Rezidivfreies Überleben (RFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht erhoben
Sicherheit	Sicherheitsrelevante Endpunkte
a: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben. RFS: Rezidivfreies Überleben	

Mortalität

Patientenrelevanz

Zur Darstellung der Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. Dieser ermöglicht eine direkte Bewertung des Überlebens der Patientinnen und Patienten und ist gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (32).

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie E1910 als primärer Endpunkt untersucht. Das Gesamtüberleben wurde definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Lag dieser Zeitpunkt nach dem Stichtag der Analyse, so wurden die Patientinnen und Patienten zum Stichtag der Analyse zensiert.

Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt.

Validität

Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Vorgaben durchgeführt. Die Bewertung des Gesamtüberlebens ist eindeutig und objektiv feststellbar und nicht durch die Interpretation des Endpunkterhebers beeinflussbar. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

Morbidität

Patientenrelevanz

Zur Darstellung der Morbidität wird der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) herangezogen. In Übereinstimmung mit vorherigen Bewertungen des G-BA werden Rezidive als patientenrelevante Ereignisse eingestuft, sofern ein potenziell kurativer Therapieansatz mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt (33-35). Das Therapieziel der Intervention mit Blinatumomab in Studie E1910 war kurativ, folglich sind Rezidive mit dem Scheitern des Versuchs der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gleichzusetzen.

Für Patientinnen und Patienten geht ein Rezidiv einer ALL mit einer verminderten Lebensqualität sowie einer erheblich verschlechterten Prognose bezüglich Morbidität und Mortalität einher, die entweder auf den Einsatz toxischer Salvage-Chemotherapien inklusive einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) und / oder das Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen ist. Die Verzögerung oder Verhinderung eines Rezidivs ist von entscheidender Bedeutung für das langfristige Überleben oder die Heilung. Es handelt sich beim RFS um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung

Der Endpunkt RFS wurde in der Studie E1910 als sekundärer Endpunkt untersucht. RFS war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs

oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) oder einer unvollständigen kompletten Remission (CRi) war folgendermaßen definiert:

- Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder
- > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar sind (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder
- Isoliertes Rezidiv im Zentralnervensystem (ZNS).

Eine CR war definiert als:

- Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und
- Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und
- Keine Blasten im peripheren Blut und
- Ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und
- ≤ 5 % Blasten im Knochenmark und
- Extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein.

Für eine CRi galten die gleichen Kriterien für das Ansprechen im peripheren Blut und im Knochenmark wie bei einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Erholung der Thrombozytenzahl (> 75 , aber $< 100 \times 10^9/l$ [> 75.000 , aber $< 100.000/mm^3$] unabhängig von Thrombozytentransfusionen) oder unvollständige Erholung der Neutrophilenzahl $> 0,75$, aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 , aber $< 1.000/mm^3$) vorlag.

Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt.

Validität

Das RFS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Vorgaben durchgeführt. Die zytogenetischen Analysen der Knochenmarksproben erfolgten zentral durch Labore der Committee Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory (LTRL). Die Validität des Endpunkts RFS ist gegeben.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und sind gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (30, 32).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn erhoben. Ein UE war definiert als jedes nachteilige medizinische UE (klinisch sowie laborbezogen), das innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation in Step 3 (einschließlich Blinatumomab-Zyklen, Konsolidierungstherapie und alloHSZT) auftrat, unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Intervention. Die Schwere der UE wurden entsprechend der Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE) Version 4.0 eingestuft und mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 kodiert.

Es wurden alle UE der CTCAE Grade ≥ 3 erfasst. Zusätzlich wurden UE mit CTCAE Grad 1 und Grad 2 für folgende Ereignisse erfasst: Anämie, Diarrhö, erniedrigte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, Zytokinfreisetzungssyndrom, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tremor, pulmonales Ödem, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pneumonitis, Sepsis, Tumorlysesyndrom, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, thromboembolisches Ereignis, akute Nierenschädigung, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter-bedingte Infektionen. Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden nur UE der CTCAE Grade 4 und 5 erfasst.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden über das Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System (NCI CTEP-AERS) als Expedited UE erfasst. Ein Expedited UE war definiert als ein SUE, das laut Protokoll eine beschleunigte Meldung über das NCI CTEP-AERS erforderte. Ein SUE bezeichnet ein UE, das eine der nachstehenden Folgen hatte:

- Tod
- Lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung
- Hospitalisierung oder der Verlängerung einer Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden
- Bleibende Körperschäden oder dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion
- Kongenitale Anomalien oder Geburtsfehler
- Medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder eines bleibenden Körperschadens oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperfunktion

Die Einstufung von Expedited UE erfolgte ab dem 01.04.2018 gemäß der CTCAE Version 5.0. Die Erfassung von Expedited UE war zwischen den Studienarmen unterschiedlich operationalisiert und eine beschleunigte Erfassung via CTEP-AERS war laut Protokoll für folgende SUE vorgesehen:

Tabelle 4-6: Erfassung von Expedited UE in der Studie E1910

Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie	Arm D: Chemotherapie
• SUE CTCAE Grad ≥ 1 mit Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • SUE CTCAE Grad ≥ 3 ohne nachfolgende Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3 (Sepsis, Bakteriämie, Infektionen in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter) unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation • Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft • Jedes in der SPEER gelistete UE, das die SUE-Kriterien erfüllt und den in der SPEER definierten Schweregrad überschreitet (siehe Studienprotokoll)	• Unerwartete SUE CTCAE Grad 4 mit kausalem Zusammenhang mit den Chemotherapie-Komponenten • UE CTCAE Grad 5 unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe
a: Ein unerwartetes SUE ist definiert als ein SUE, dessen Art und Schweregrad nicht in der Investigators Brochure, der Packungsbeilage oder dem Prüfplan aufgeführt ist. CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; SPEER: Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des SAS durchgeführt.

Validität

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-22). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-6).

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} 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 erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁵ 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.

⁶ 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.

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

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

Im Falle der Vorlage mehrerer aus medizinischen und methodischen Gründen ausreichend vergleichbarer Studien, ist die Durchführung einer Meta-Analyse gefordert. Mit der Studie E1910 liegt nur eine Studie für die Bewertung vor. Es wurde daher keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der Studie E1910 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zur Bewertung der potenziellen Auswirkungen der Transplantation auf den primären Vergleich innerhalb der Endpunkte Gesamtüberleben und RFS wurden a priori definierte Sensitivitätsanalysen MRD-negativer Patientinnen und Patienten mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT unter Verwendung des FAS durchgeführt und im vorliegenden Dossier dargestellt.

Folgende weitere im CSR definierte Sensitivitätsanalysen in der Studie E1910 wurden für die primären Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben und RFS durchgeführt, jedoch für die Beantwortung der Fragestellung als nicht relevant eingestuft und somit nicht im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Analysen unter Verwendung des Per-Protocol-Analyse Sets
- Analysen anhand eines Proportionale Hazard-Modells mit zusätzlichen Kovariate „Erhalts einer allo HSZT“ unter Verwendung des FAS sowie des Per-Protocol-Analyse Sets

- Analysen mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT oder des Beginns einer nicht protokollkonformen systemischen antineoplastischen Therapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat unter Verwendung des FAS
- Analysen anhand Restricted Mean Survival Time unter Verwendung des FAS

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

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 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA keine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen erforderlich. Diesem folgend wird im vorliegenden Nutzendossier auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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

⁸ 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.

⁹ 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.

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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^{13, 14, 15}

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.*
- *Genaue 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.*

Nicht zutreffend.

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

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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 Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

4.3.1.1.1.1 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 4-7: 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
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL					
AALL1331 (NCT02101853)	Ja	Nein	Laufend	10 Jahre Datenschnitte: 30.09.2020 ^a 31.12.2020 ^b 31.12.2022	HR/IR Population: Blinatumomab, Chemotherapie LR Population: Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
20120215 (NCT02393859)	Nein	Ja	Abgeschlossen	36 Monate Datenschnitte: 17.07.2019 ^c 14.09.2020 ^d	Blinatumomab, HC3 gemäß IntReALL Behandlungs- leitlinien
AALL1731 (NCT03914625)	Nein	Nein	Laufend	Primärer Datenschnitt erwartet zum 30.09.2027	Blinatumomab, Blinatumomab + Chemotherapie
AIEOP-BFM ALL 2017 (NCT03643276)	Nein	Nein	Laufend	Primärer Datenschnitt erwartet zum 14.07.2028	Blinatumomab, Standard- chemotherapie
Im Rahmen des CTD wurden zudem die einarmige Phase II Studie MT103-205 (NCT01471782) zur Dosis-Findung sowie die einarmige Expanded Access Studie 20130320 (RIALTO; EudraCT Number 2014-001700-21) eingereicht. Beide Studien besitzen keine Relevanz für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, da sich kein relevanter Anteil der Studienpopulation im Anwendungsgebiet befindet. a: Primärer Datenschnitt der HR/IR Population b: Primärer Datenschnitt der LR Population c: Die Patientenaufnahme in die Studie 20120215 (NCT02393859) wurde nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 (erster Datenschnitt) die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt belegten. Der					

Studie	Zulassungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Langzeit-follow-up wurde fortgesetzt, bis der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt. d: Zweiter Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben in Absprache mit der EMA. ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; DMC: Data Monitoring Committee; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ggf.: Gegebenenfalls; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hochrisiko; IntReALL: International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL; IR: Intermediärrisiko; LR: Niedrigrisiko; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 repräsentiert den Stand vom 16.12.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	
AALL1331 (NCT02101853)	Die Studienpopulation entspricht nicht der bewertungsrelevanten Population.
20120215 (NCT02393859)	Die tatsächlich rekrutierte Studienpopulation entspricht nicht der bewertungsrelevanten Population, da keine Säuglinge rekrutiert werden konnten. Die Studie wurde zudem bereits in einem Verfahren zu Blinatumomab (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) bewertet (2).
AALL1731 (NCT03914625)	Die Studienpopulation entspricht nicht der bewertungsrelevanten Population.
AIEOP-BFM ALL 2017 (NCT03643276)	Die Studienpopulation entspricht nicht der bewertungsrelevanten Population.
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

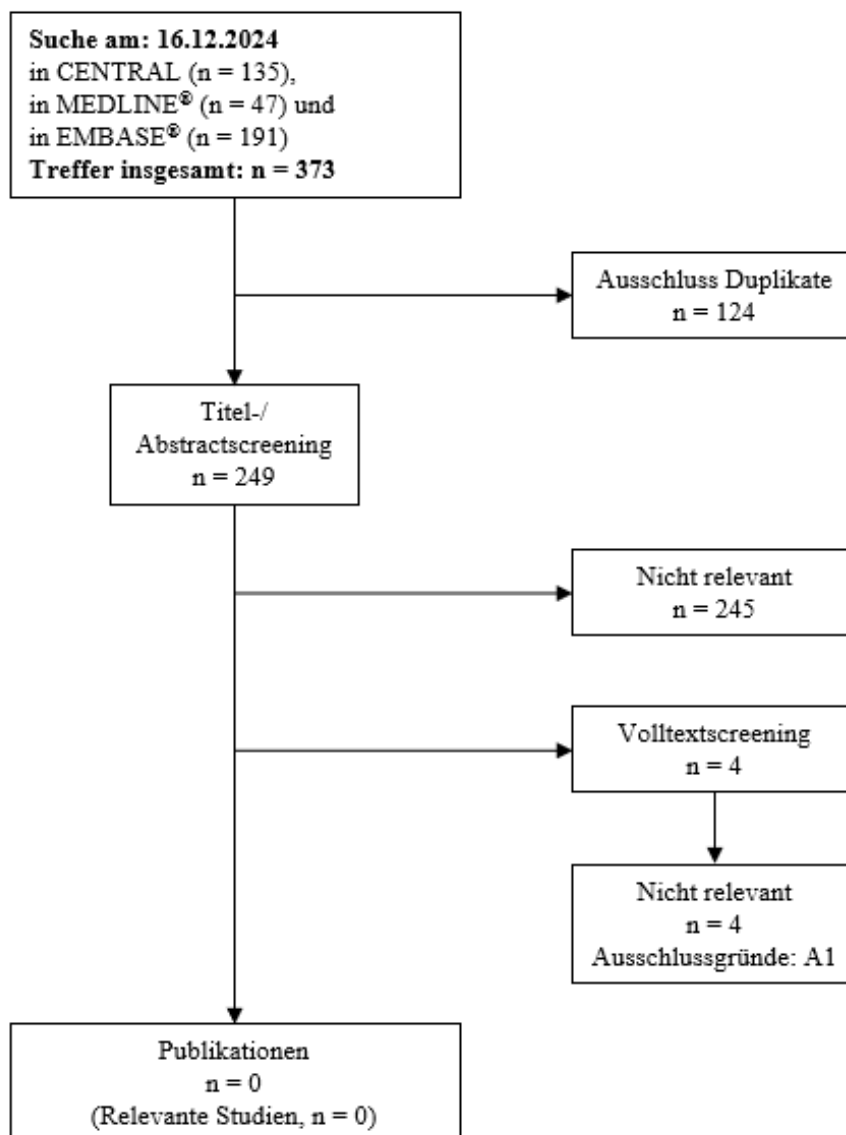


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Säuglinge mit Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 16.12.2024 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab mit den in Anhang 4-A hinterlegten adaptierten Suchstrategien insgesamt 373 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Säuglinge mit einer Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-) CD19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), die rezidiert (inkl. Hochrisiko-Erstrezidiv) oder refraktär sind (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden die vier Publikationen einem Volltextscreening unterzogen. Es wurden keine Treffer als relevant identifiziert.

4.3.1.1.1.3 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 4-7) 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 4-9: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Angaben in Tabelle 4-9 zu der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken geben den Stand zum 16.12.2024 wieder. Es wurde keine relevante Studie identifiziert

4.3.1.1.1.4 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL				
Entfällt.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

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

Entfällt.

4.3.1.1.1.5 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, 4.3.1.1.1.2, 4.3.1.1.1.3 und 4.3.1.1.1.4) 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Säuglinge mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: Zum Beispiel						

4.3.1.1.2 Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL

4.3.1.1.2.1 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 4-12: 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
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL					
E1910 (NCT02003222)	Ja	Nein	Laufend	10 Jahre Primärer Datenschnitt: 23.06.2023	Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gemäß UKALL12 / ECOG2993 Protokoll, Chemotherapie gemäß UKALL12 / ECOG2993 Protokoll
AALL1331 (NCT02101853)	Ja	Nein	Laufend	10 Jahre Datenschnitte: 30.09.2020 ^a 31.12.2020 ^b 31.12.2022	HR/IR Population: Blinatumomab, Chemotherapie LR Population: Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
Golden Gate (NCT04994717)	Nein	Ja	Laufend	Bis zu fünf Jahre	Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
Im Rahmen des CTD wurden zudem die einarmige Phase II Studie MT103-202 (NCT00560794) sowie die einarmige Phase II Studie MT103-203 (NCT01207388) zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit eingereicht. Beide Studien sind bereits in einem Verfahren zu Blinatumomab (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) bewertet worden. Auf eine erneute Darstellung wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren verzichtet (36). a: Primärer Datenschnitt der HR/IR Population b: Primärer Datenschnitt der LR Population ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; CTD: Common Technical Document; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ggf.: Gegebenenfalls; HR: Hochrisiko; IR: Intermediärrisiko; LR: Niedrigrisiko; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UKALL: Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 4-12 repräsentiert den Stand vom 16.12.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL	
AALL1331 (NCT02101853)	Die Studienpopulation entspricht nicht zu einem ausreichenden/aussagekräftigen Anteil der bewertungsrelevanten Population.
Golden Gate (NCT04994717)	Die Studie ist laufend, es liegen keine Daten vor.
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2.2 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.

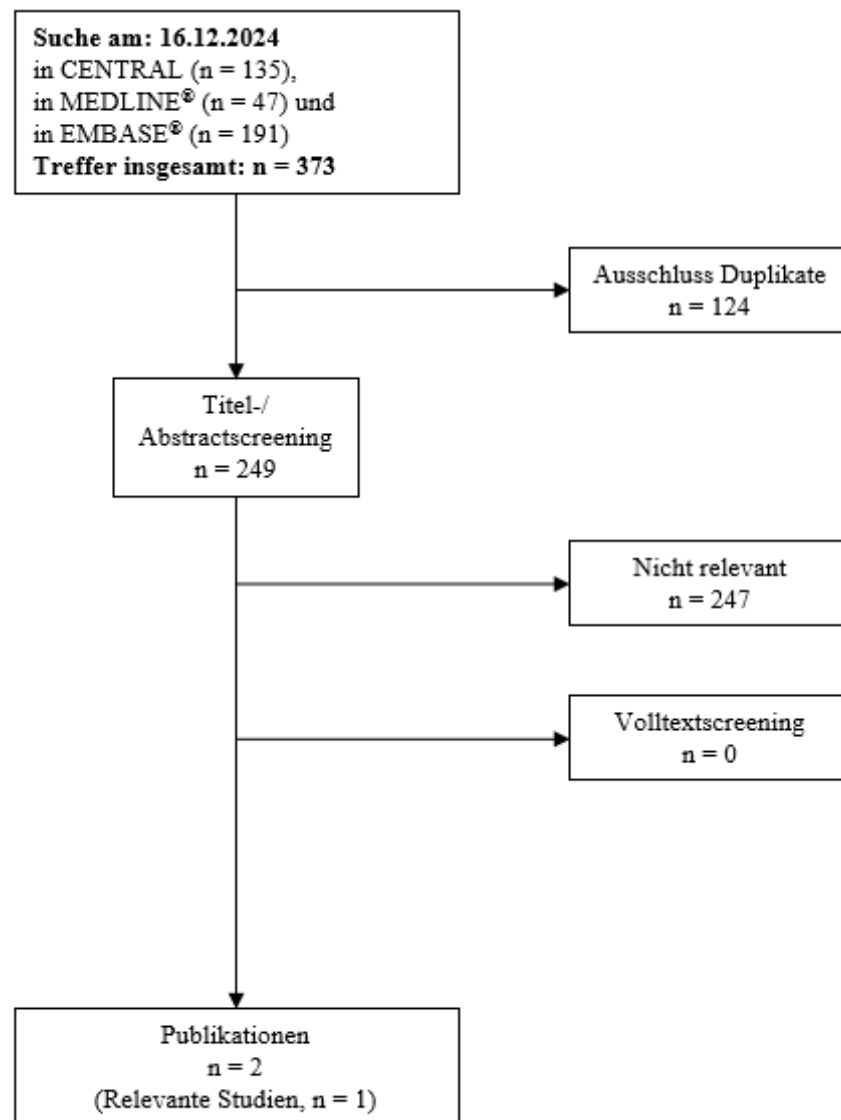


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 16.12.2024 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab mit den in Anhang 4-A hinterlegten adaptierten Suchstrategien insgesamt 373 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ Minimale Resterkrankung (MRD)-negativen B-Vorläufer ALL (Abschnitt 4.2.2) wurden zwei Treffer als relevant identifiziert: eine Studie sowie ein zu der Studie gehöriger Studienregistereintrag.

4.3.1.1.2.3 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 4-12) 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 4-14: 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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL				
E1910 (NCT02003222)	clinicaltrials.gov (37) WHO ICTRP (38)	Ja	Ja	laufend
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. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Angaben in Tabelle 4-14 zu der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken geben den Stand zum 16.12.2024 wieder.

Über das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Öffentlicher Teil konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

4.3.1.1.2.4 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 4-12) 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 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	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)
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL				
E1910	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376) (39) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) (40) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) (41) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610) (42) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289) (43) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201) (44) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) (45)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 4-15 repräsentiert den Stand vom 27.12.2024.

4.3.1.1.2.5 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, 4.3.1.1.1.2, 4.3.1.1.1.3 und 4.3.1.1.1.4) 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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
E1910 (NCT02003222)	Ja	Nein	Ja	Ja (27)	Ja (37, 38)	Ja (14)
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; z. B.: Zum Beispiel						

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 4-17: Charakterisierung der Studie E1910

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
E1910	Randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph- B-Vorläufer ALL	Step 0: Vorregistrierung Step 1: Arm A Induktionstherapie (N = 488) Step 2: Arm B Intensivierungstherapie (N = 333) Step 3: Arm C Konsolidierungstherapie – Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie (N = 152) Arm D Konsolidierungstherapie – Chemotherapie (N = 134)	Behandlung: Induktionstherapie 2 Zyklen (28 und 42 Tage) Intensivierungstherapie 1 Zyklus (28 Tage) Konsolidierungstherapie Arm C 8 Zyklen (4 x 28 und 4 x 42 Tage) Konsolidierungstherapie Arm D 4 Zyklen (3 x 28 und 1 x 42 Tage)	USA, Kanada, Israel 05/2014 – laufend ^a	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Sicherheitsrelevante Endpunkte

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
			Step 4: Arm E Erhaltungstherapie (N = 151)	Erhaltungstherapie Bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungs- therapie Sicherheits- Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Studienmedikation Langzeit- Nachbeobachtung: 10 Jahre nach Behandlungsbeginn Datenschnitt: 23.06.2023		
a: Patientinnen und Patienten werden bis zu 10 Jahren ab Studienbeginn hinsichtlich Überlebens und Auftreten von Rezidiven nachbeobachtet. ALL: Akute lymphatische Leukämie; N: Anzahl, Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ; RFS: Rezidivfreies Überleben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: (27)						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen der Studie E1910

Studie E1910	Intervention	
Step 1	Induktionstherapie (Arm A) <u>Induktionszyklus 1 (28 Tage)</u> Cytarabin: 70 mg i.t. Tag 1 Daunorubicin: 25 mg/m ² i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Vincristin: 1,4 mg/m ² (≤ 2 mg pro Dosis) i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Dexamethason: 10 mg/m ² (≤ 20 mg pro Dosis) p.o. Tag 1 bis 7 und Tag 15 bis 21 (nur Tag 1 bis 7 für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 14 (+/- 1 Tag) Pegaspargase: 2.000 IE/m ² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 18 (keine Verabreichung an Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m ² i.v. Tag 8 und 15 <u>Induktionszyklus 2 (42 Tage)</u> Cyclophosphamid: 1.000 mg/m ² (800 mg/m ² für Patientinnen und Patienten > 60 Jahre) i.v. Tag 1 und 29 Cytarabin: 75 mg/m ² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 4, Tag 8 bis 11, Tag 29 bis 32 und Tag 36 bis 39 6-Mercaptopurin: 60 mg/m ² p.o. Tag 1 bis 14 und Tag 29 bis 42 Pegaspargase: 2.500 IE/m ² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 15 (keine Verabreichung an Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1, 8, 15 und 22 (+/- 1 Tag) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m ² i.v. Tag 8 und 15	
Step 2	Intensivierungstherapie (Arm B) <u>Intensivierungszyklus 1 (28 Tage)</u> Methotrexat: 3 g/m ² i.v. Tag 1 und 8 Pegaspargase: 2.000 IE (1.000 IE/m ² für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre; ≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 9 Leucovorin: 10 mg/m ² i.v. alle 6 Stunden 4 Dosen 22 bis 24 Stunden nach MTX; dann 10 mg/m ² p.o. alle 6 Stunden für 72 Stunden	
Step 3	Konsolidierungstherapie – Blinatumomab + Chemotherapie (Arm C) <u>Blinatumomab Zyklus 1 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28, gefolgt von 14 Tagen behandlungsfreiem Intervall <u>Blinatumomab Zyklus 2 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28, gefolgt von 14 Tagen behandlungsfreiem Intervall	Konsolidierungstherapie – Chemotherapie (Arm D)

Studie E1910	Intervention
	<u>Konsolidierungszyklus 1 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Pegaspargase: 2.000 IE/m² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 5 (keine Verabreichung an Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 2 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 3 (42 Tage)</u> Daunorubicin: 25 mg/m² i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Vincristin: 1,4 mg/m² (≤ 2 mg) i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Dexamethason: 10 mg/m² (≤ 20 mg) p.o. Tag 1 bis 7 und Tag 15 bis 21 (nur Tag 1 bis 7, für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 2 (+/- 1 Tag) Cyclophosphamid: 650 mg/m² i.v. Tag 29 Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 30 bis 33 und Tag 37 bis 40 6-Mercaptopurin: 60 mg/m² p.o. Tag 29 bis 42 Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 8 <u>Blinatumomab Zyklus 3 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28 <u>Konsolidierungszyklus 4 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5

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

Studie E1910	Intervention
	<u>Blinatumomab Zyklus 4 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28
Step 4	Erhaltungstherapie Verabreichung bis 2,5 Jahre nach Start der Intensivierungstherapie Vincristin: 1,4 mg/m ² (≤ 2 mg) i.v. Tag 1 (alle 3 Monate mit Prednison) Prednison: 60 mg/m ² p.o. Tag 1-5, alle 3 Monate Methotrexat: 20 mg/m ² p.o. oder i.v. einmal pro Woche 6-Mercaptopurin 75 mg/m ² /Tag p.o., kontinuierlich Methotrexat 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 3 Tage), alle 3 Monate
CD: Cluster of Differentiation; g: Gramm; i.m.: Intramuskulär; i.t.: Intrathekal; IE: Internationale Einheit; i.v.: Intravenös; m ² : Quadratmeter; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; MTX: Methotrexat; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan Quelle: (27)	

Tabelle 4-19: Im Dossier dargestellte Analyse-Sets der Studie E1910

Analyse-Sets	Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab + Chemotherapie			Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie			Patientinnen und Patienten Gesamt			Definition
	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	
Full-Analysis-Set (FAS)	-	112	112	-	112	112	-	224	224	Umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren ^a .
Step 3-Analysis-Set	40	112	152	22	112	134	62	224	286	Umfasst alle in Step 3 randomisierten oder registrierten Patientinnen und Patienten, unabhängig von ihrem MRD-Status in Step 3.
Safety-Analysis-Set (SAS)	-	111	111	-	112	112	-	223	223	Umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.

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

Analyse-Sets	Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab + Chemotherapie			Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie			Patientinnen und Patienten Gesamt			Definition
	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	
Step 3-SAS	36	111	147	16	112	128	52	223	275	Umfasst alle Patientinnen und Patienten im Step 3 Analysis-Set, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.
a: Bezogen auf den protokollspezifischen Grenzwert von 10^{-4} FAS: Full-Analysis-Set; MRD: Minimale Resterkrankung; SAS: Safety-Analysis-Set; Step 3-SAS: Step 3-Safety-Analysis-Set Quelle: (27)										

Die für die Nutzenbewertung dargestellten Analyse-Sets der Studie E1910 sind in Tabelle 4-19 zusammengefasst. Gemäß des Studienprotokolls erfolgte die Auswertung auf Basis des Full-Analysis-Set (FAS). Das FAS umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Im vorliegenden Dossier erfolgt zusätzlich die Darstellung der Ergebnisse des Step 3-Analysis-Set, das alle in Step 3 randomisierten oder registrierten Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem MRD-Status umfasst. Auswertungen zu den sicherheitsrelevanten Endpunkten erfolgten auf Basis des Safety-Analysis-Set (SAS). Das SAS umfasst alle in Step 3 randomisierten oder registrierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren (FAS) und mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. Ergänzend wird das Step 3-SAS dargestellt, das alle Patientinnen und Patienten im Step 3 Analysis-Set umfasst, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie E1910

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Demografische Charakteristika							
Geschlecht – n (%)							
Männlich	14 (35,0)	55 (49,1)	69 (45,4)	14 (63,6)	56 (50,0)	70 (52,2)	139 (48,6)
Weiblich	26 (65,0)	57 (50,9)	83 (54,6)	8 (36,4)	56 (50,0)	64 (47,8)	147 (51,4)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie 1 – n (%)							
Hispanisch oder Latino	8 (20,0)	13 (11,6)	21 (13,8)	5 (22,7)	10 (8,9)	15 (11,2)	36 (12,6)
Nicht hispanisch oder Latino	30 (75,0)	95 (84,8)	125 (82,2)	16 (72,7)	95 (84,8)	111 (82,8)	236 (82,5)
Andere	1 (2,5)	1 (0,9)	2 (1,3)	1 (4,5)	2 (1,8)	3 (2,2)	5 (1,7)
Unbekannt	1 (2,5)	3 (2,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	5 (4,5)	5 (3,7)	9 (3,1)
Ethnie 2 – n (%)							
Indigene Bevölkerung Amerikas einschließlich Alaskas	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	3 (1,0)
Asiatisch	1 (2,5)	3 (2,7)	4 (2,6)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,5)	6 (2,1)
Schwarz / afroamerikanisch	3 (7,5)	9 (8,0)	12 (7,9)	1 (4,5)	4 (3,6)	5 (3,7)	17 (5,9)
Indigene Bevölkerung Hawaiis einschließlich weiterer pazifischer Inseln	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)
Weiß	30 (75,0)	87 (77,7)	117 (77,0)	21 (95,5)	89 (79,5)	110 (82,1)	227 (79,4)

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Andere	2 (5,0)	5 (4,5)	7 (4,6)	0 (0,0)	6 (5,4)	6 (4,5)	13 (4,5)
Unbekannt	4 (10,0)	5 (4,5)	9 (5,9)	0 (0,0)	10 (8,9)	10 (7,5)	19 (6,6)
Alter (Jahre)							
Mittelwert	48,5	50,1	49,6	51,5	50,0	50,2	49,9
SD	11,0	11,0	11,0	12,5	11,9	12,0	11,5
Median	49,0	51,5	51,0	54,5	50,0	50,5	51,0
Q1; Q3	39,5; 57,5	41,0; 59,0	41,0; 58,5	39,0; 61,0	40,0; 60,5	40,0; 61,0	40,0; 60,0
Min; Max	30; 68	30; 69	30; 69	30; 69	30; 70	30; 70	30; 70
Altersgruppe 1 – n (%)							
< 55 Jahre	26 (65,0)	66 (58,9)	92 (60,5)	11 (50,0)	65 (58,0)	76 (56,7)	168 (58,7)
≥ 55 Jahre	14 (35,0)	46 (41,1)	60 (39,5)	11 (50,0)	47 (42,0)	58 (43,3)	118 (41,3)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Altersgruppe 2 – n (%)							
≥ 18 und < 35 Jahre	5 (12,5)	13 (11,6)	18 (11,8)	2 (9,1)	17 (15,2)	19 (14,2)	37 (12,9)
≥ 35 und < 55 Jahre	21 (52,5)	53 (47,3)	74 (48,7)	9 (40,9)	48 (42,9)	57 (42,5)	131 (45,8)
≥ 55 und < 65 Jahre	11 (27,5)	37 (33,0)	48 (31,6)	7 (31,8)	31 (27,7)	38 (28,4)	86 (30,1)
≥ 65 Jahre	3 (7,5)	9 (8,0)	12 (7,9)	4 (18,2)	16 (14,3)	20 (14,9)	32 (11,2)
Land – n (%)							
Kanada	3 (7,5)	7 (6,3)	10 (6,6)	0 (0,0)	7 (6,3)	7 (5,2)	17 (5,9)
Israel	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (1,3)	1 (4,5)	6 (5,4)	7 (5,2)	9 (3,1)
USA	37 (92,5)	103 (92,0)	140 (92,1)	21 (95,5)	99 (88,4)	120 (89,6)	260 (90,9)

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Körpergröße (cm)							
Mittelwert	169,52	169,45	169,47	172,01	169,60	170,00	169,71
SD	8,13	14,42	13,03	9,84	11,00	10,82	12,03
Median	170,20	170,20	170,20	172,45	170,00	170,00	170,20
Q1; Q3	163,15; 173,35	162,60; 177,80	162,60; 177,80	167,00; 178,00	162,60; 177,00	163,00; 177,80	162,60; 177,80
Min; Max	15,0; 187,0	62,7; 193,0	62,7; 193,0	149,1; 188,7	117,9; 193,0	117,9; 193,0	62,7; 193,0
Baseline Körpergewicht (kg)							
Mittelwert	86,38	86,47	86,44	90,27	86,81	87,38	86,88
SD	23,15	22,33	22,47	23,02	21,73	21,90	22,17
Median	88,55	85,15	85,60	88,25	83,00	83,20	84,45
Q1; Q3	68,40; 102,90	70,25; 101,70	70,10; 101,95	70,80; 107,20	72,05; 100,85	72,00; 103,30	71,30; 102,10
Min; Max	47,8; 150,8	35,5; 157,4	35,5; 157,4	53,5; 136,0	49,2; 182,4	49,2; 182,4	35,5; 182,4
Baseline Körperoberfläche (m²)							
Mittelwert	1,99	2,00	2,00	2,05	2,00	2,01	2,00
SD	0,30	0,29	0,29	0,29	0,27	0,27	0,28
Median	2,00	2,00	2,00	2,05	1,99	2,00	2,00
Q1; Q3	1,79; 2,18	1,81; 2,20	1,80; 2,20	1,80; 2,29	1,80; 2,18	1,80; 2,20	1,80; 2,20
Min; Max	1,44; 2,77	1,43; 2,83	1,42; 2,83	1,55; 2,56	1,44; 2,75	1,44; 2,75	1,43; 2,83

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Krankheitsspezifische Baseline Charakteristika							
ECOG Performance Status – n (%)							
0	18 (45,0)	39 (34,8)	57 (37,5)	9 (40,9)	40 (35,7)	49 (36,6)	106 (37,1)
1	20 (50,0)	67 (59,8)	87 (57,2)	12 (54,5)	69 (61,6)	81 (60,4)	168 (58,7)
2	2 (5,0)	6 (5,4)	8 (5,3)	1 (4,5)	3 (2,7)	4 (3,0)	12 (4,2)
3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ergebnisse Knochenmark-biopsie – n (%)							
Knochenmark-beteiligung	7 (17,5)	3 (2,7)	10 (6,6)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (0,7)	11 (3,8)
Keine Knochenmark-beteiligung	30 (75,0)	107 (95,5)	137 (90,1)	21 (95,5)	111 (99,1)	132 (98,5)	269 (94,1)
Unbestimmt	3 (7,5)	2 (1,8)	5 (3,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	6 (2,1)
Zellularität des Knochenmarks (%)							
Mittelwert	42,9	43,9	43,6	37,7	42,2	41,4	42,6
SD	18,6	20,3	19,8	18,6	18,4	18,4	19,2
Median	45,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
Q1; Q3	30,0; 57,5	30,0; 60,0	30,0; 60,0	30,0; 50,0	30,0; 50,0	30,0; 50,0	30,0; 55,0
Min; Max	5; 90	0; 100	0; 100	10; 75	10; 90	10; 90	0; 100

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Anteil der Blasten im Knochenmark (%)							
Mittelwert	1,0	1,3	1,3	1,5	1,3	1,3	1,3
SD	1,0	1,2	1,1	1,1	1,3	1,3	1,2
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Q1; Q3	0,0; 1,0	0,0; 2,0	0,0; 2,0	1,0; 2,0	0,0; 2,0	0,0; 2,0	0,0; 2,0
Min; Max	0; 5	0; 5	0; 5	0; 4	0; 6	0; 6	0; 6
Minimale Resterkrankung (MRD) – n (%)							
Positiv	40 (100,0)	0 (0,0)	40 (26,3)	22 (100,0)	0 (0,0)	22 (16,4)	62 (21,7)
Negativ	0 (0,0)	112 (100,0)	112 (73,7)	0 (0,0)	112 (100,0)	112 (83,6)	224 (78,3)
Unzureichend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorherige Operation – n (%)							
Ja ^a	2 (5,0)	4 (3,6)	6 (3,9)	1 (4,5)	6 (5,4)	7 (5,2)	13 (4,5)
Nein	38 (95,0)	108 (96,4)	146 (96,1)	21 (95,5)	106 (94,6)	127 (94,8)	273 (95,5)
Vorherige Strahlentherapie – n (%)							
Ja	2 (5,0)	2 (1,8)	4 (2,6)	0 (0,0)	4 (3,6)	4 (3,0)	8 (2,8)
Nein	38 (95,0)	110 (98,2)	148 (97,4)	22 (100,0)	108 (96,4)	130 (97,0)	278 (97,2)
CD20-Status – n (%)							
Positiv	11 (27,5)	45 (40,2)	56 (36,8)	3 (13,6)	46 (41,1)	49 (36,6)	105 (36,7)
Negativ	13 (32,5)	26 (23,2)	39 (25,7)	3 (13,6)	26 (23,2)	29 (21,6)	68 (23,8)

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Nicht erhoben	16 (40,0)	41 (36,6)	57 (37,5)	16 (72,7)	40 (35,7)	56 (41,8)	113 (39,5)
Rituximab Verwendung – n (%)							
Ja	9 (22,5)	33 (29,5)	42 (27,6)	3 (13,6)	36 (32,1)	39 (29,1)	81 (28,3)
Nein	15 (37,5)	38 (33,9)	53 (34,9)	3 (13,6)	36 (32,1)	39 (29,1)	92 (32,2)
Nicht erhoben	16 (40,0)	41 (36,6)	57 (37,5)	16 (72,7)	40 (35,7)	56 (41,8)	113 (39,5)
Absicht eine alloHSZT zu erhalten – n (%)							
Ja	20 (50,0)	36 (32,1)	56 (36,8)	15 (68,2)	35 (31,3)	50 (37,3)	106 (37,1)
Nein	20 (50,0)	76 (67,9)	96 (63,2)	7 (31,8)	77 (68,8)	84 (62,7)	180 (62,9)
Als Baseline gilt die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3. Falls keine Gabe der protokollgemäßen Behandlung in Step 3 erfolgte, gilt als Baseline die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der Randomisierung bzw. Registrierung in Step 3. Als Baselinewerte für die Körperoberfläche sowie das Gewicht wurden die letzten dokumentierten Untersuchungen am oder vor dem Datum der Randomisierung bzw. Registrierung in Step 3 berücksichtigt. a: Eine vorherige Operation bezieht sich auf eine frühere Krebsbehandlung mit therapeutischer Absicht. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)							

Tabelle 4-21: Zeit bis zur Zensierung für Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben der Studie E1910

Endpunkt Parameter	Blinatumomab + Chemotherapie (FAS) (N = 112)	Chemotherapie (FAS) (N = 112)
Gesamtüberleben – Zeit bis zur Zensierung in Jahren^{a,b}		
Median	4,5	4,5
[95 %-KI]	[4,1; 4,6]	[4,0; 4,6]
Q1; Q3	3,6; 5,5	3,6; 5,4
Min; Max	0,0; 7,7	0,3; 7,6
RFS – Zeit bis zur Zensierung in Jahren^{a,b}		
Median	4,5	4,5
[95 %-KI]	[4,1; 4,7]	[4,0; 4,6]
Q1; Q3	3,6; 5,6	3,5; 5,4
Min; Max	0,0; 7,7	0,3; 7,6
a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25. b: Zeit zur Zensierung misst die follow-up Zeit mit der Umkehrung des Statusindikators für Zensierung und Ereignisse. FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RFS: Rezidivfreies Überleben Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)		

Tabelle 4-22: Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte der Studie E1910

Behandlungszyklus	Blinatumomab + Chemo- therapie Dauer in Tagen	Chemotherapie Dauer in Tagen
Step 3 – Konsolidierungstherapie		
Blinatumomab Zyklus 1	42	n. z.
Blinatumomab Zyklus 2	42	n. z.
Konsolidierungszyklus 1	28	28
Konsolidierungszyklus 2	28	28
Konsolidierungszyklus 3	42	42
Blinatumomab Zyklus 3	28	n. z.
Konsolidierungszyklus 4	28	5 ^a
Blinatumomab Zyklus 4	28	n. z.
Sicherheitsnachbeobachtung	30	30
Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte	296	133^a

Behandlungszyklus	Blinatumomab + Chemo- therapie Dauer in Tagen	Chemotherapie Dauer in Tagen
Die Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte ergibt sich aus der Behandlungsdauer mit Beginn der Konsolidierungstherapie bis zum Erhalt der letzten Studienmedikation in Blinatumomab Zyklus 4 (Arm D Blinatumomab + Chemotherapie) bzw. Konsolidierungszyklus 4 (Arm C Chemotherapie) gemäß Protokoll plus 30 Tage. a: Für Patientinnen und Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, ist Konsolidierungszyklus 4 mit 5 Tagen anstatt der im Protokoll definierten 28 Tage einberechnet, da in den ersten 5 Tagen dieses Zyklus eine pharmakologische Therapie erfolgte. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (46)		

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidivfreies Überleben (RFS) liegen Ergebnisse der Studie E1910 aus dem Datenschnitt vom 23.06.2023 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts umfasste das FAS 224 Patientinnen und Patienten, von denen jeweils 112 mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie bzw. mit Chemotherapie allein behandelt wurden. Dabei lag die Zeit bis zur Zensurierung für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS in beiden Armen bei jeweils 4,5 Jahren.

Gemäß Protokoll wurden Patientinnen und Patienten, die keine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erhalten haben, im Chemotherapie-Arm 103 Tage mit der Studienmedikation behandelt, während im Blinatumomab-Arm eine Behandlungsdauer von 266 Tagen vorgesehen war. Für die Dauer der Nachbeobachtung sicherheitsrelevanter Endpunkte ergibt sich so eine relevante Beobachtungsdauer von 133 Tagen für Patientinnen und Patienten des Chemotherapie-Arms bzw. eine Beobachtungsdauer von 296 Tagen im Blinatumomab-Arm. In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte war sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm mehr als doppelt so lange wie im Vergleichsarm. Die Gesamtbehandlungsdauer (bestehend aus Induktions- bzw. Intensivierungs-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) war in beiden Studienarmen identisch; die Erhaltungstherapie wurde jeweils bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungstherapie durchgeführt und war im Blinatumomab-Arm auf Grund längeren Dauer der Konsolidierungstherapie in diesem Arm somit kürzer.

Die Betrachtung der protokollgemäßen Chemotherapie in beiden Studienarmen zeigt, dass diese mit jeweils drei Zyklen zu 28 Tage (Zyklus 1, 2 und 4) und einem Zyklus zu 42 Tagen (Zyklus 3), der gleichen Therapieregime bei gleicher Dosierung identisch ist. Auch die mediane Expositionsdauer für die einzelnen Komponenten der Chemotherapie-Zyklen ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (27).

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.

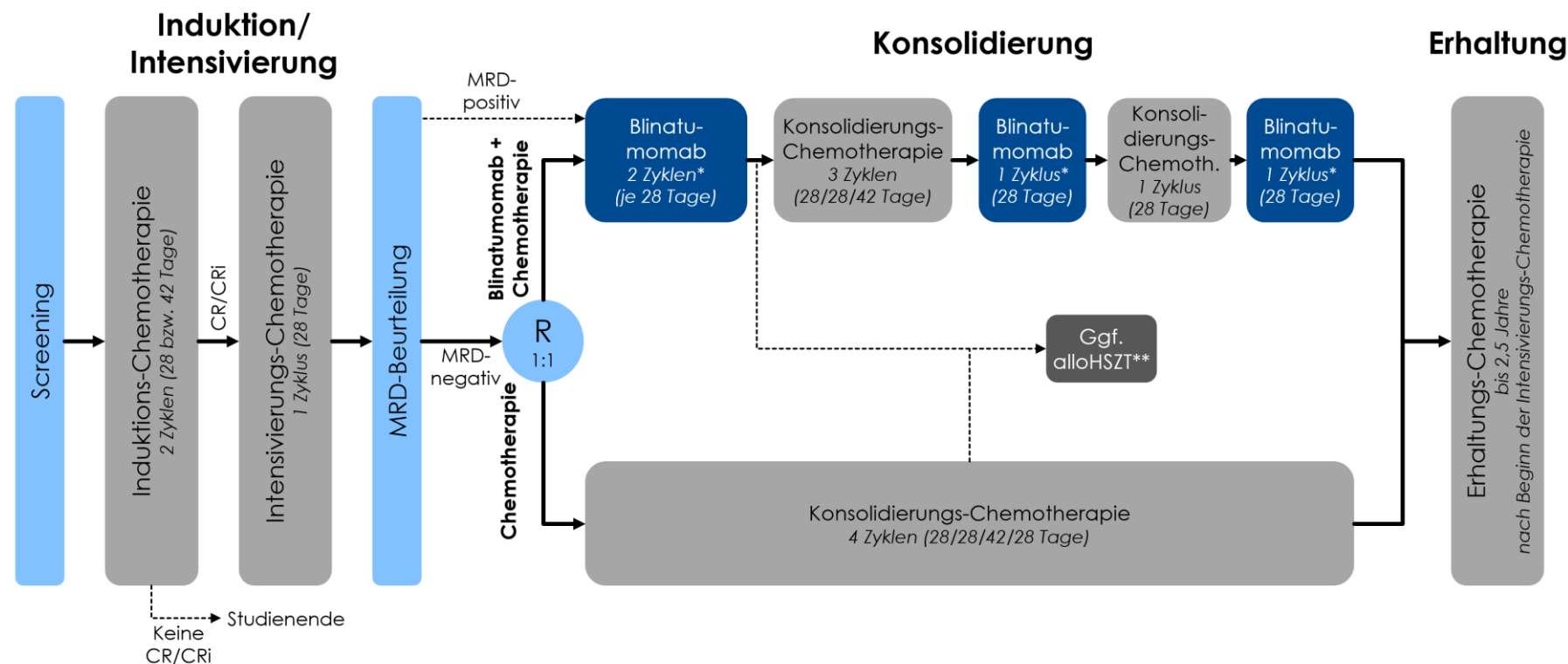
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie E1910 herangezogen.

Studiendesign

Die Studie E1910 ist eine internationale (Israel, Kanada, USA), multizentrische (77 Studienzentren), randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein im Rahmen der Konsolidierungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL in der Erstlinientherapie.

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert. Das Data Safety Monitoring der Committee Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN DSMC) hatte im Juli 2022 die dritte geplante Interimsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein so deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie, dass die vordefinierte Wirksamkeitsgrenze überschritten wurde. Dies führte dazu, dass diese Interimsanalyse zur primären Analyse wurde. Im Juni 2023 erfolgte ein weiterer Datenschnitt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen des letzten Datenschnitts vom 23.06.2023. Die im statistischen Analyseplan beschriebenen Analysen wurden unter Verwendung dieses Datenschnittes durchgeführt und für alle Zusammenfassungen der Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkte verwendet.



MRD: messbare Resterkrankung; MRD-Negativität definiert als < 0,01 % (Bestimmung mittels 6-Farben Durchflusszytometrie im Zentrallabor der ECOG-ACRIN-Studiengruppe).

*28 µg/Tag an Tag 1–28 als Dauerinfusion q6w.

**empfohlener Zeitpunkt der alloHSZT:

- Blinatumomab-Arm: nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (falls es zu einer Verzögerung der alloHSZT kommt, können zudem auch bis zu 2 Zyklen einer Konsolidierungstherapie durchgeführt werden)
- Chemotherapie-Kontrollarm: es können bis zu 3 Zyklen einer Konsolidierungstherapie durchgeführt werden, falls es zu einer Verzögerung der alloHSZT kommt

Abbildung 4-3: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert (27)

In der Abbildung 4-3 ist das Studiendesign der Studie E1910 dargestellt. Zunächst wurden alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der Induktionstherapie mit zwei Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tage behandelt. Patientinnen und Patienten, welche keine Komplettremission erreichten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine CR oder eine Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) erreichten, erhielten anschließend im Rahmen der Intensivierungstherapie einen weiteren Zyklus Chemotherapie von 28 Tagen. Am Ende der Intensivierungstherapie wurde bei allen Patientinnen und Patienten der MRD-Status erhoben. In der Anfangsphase der Studie wurden gemäß ursprünglichem Studienprotokoll alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom MRD-Status 1:1 in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie oder in die Konsolidierungstherapie mit Chemotherapie allein randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), dem CD20-Status (positiv vs. negativ), der Verwendung von Rituximab (ja oder nein) und der Absicht, eine alloHSZT zu erhalten oder nicht. Im März 2018 sprach die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für Blinatumomab für Patientinnen und Patienten aus, die nach der Intensivierungstherapie nach wie vor MRD-positiv waren. Somit wurden ab diesem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten nicht mehr randomisiert, sondern direkt in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie rekrutiert.

Nach der Intensivierungstherapie, gefolgt von einer hämatologischer Erholungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie zwei Zyklen Blinatumomab. Im Anschluss erfolgte eine Behandlung mit Chemotherapie für drei Zyklen, gefolgt von einem Blinatumomab-Zyklus und einem weiteren Zyklus Chemotherapie, gefolgt wiederum von einem Blinatumomab-Zyklus. In der Konsolidierungstherapie mit Chemotherapie allein wurden die Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie über vier Zyklen behandelt. Die Studienteilnehmer in beiden Armen erhielten die gleiche Anzahl von Zyklen und Dosen der Chemotherapie. Nach Abschluss der Behandlungen erhielten beide Behandlungsarme eine Erhaltungstherapie, die jeweils bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierung fortgesetzt wurde. Die Wirkstoffe der Therapieregime sind in Tabelle 4-18 dargestellt.

Anstelle der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie konnten die Patientinnen und Patienten zu einer alloHSZT übergehen, wenn sie als geeignet bewertet worden waren. Die Bewertung erfolgte bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt. Damit wurde die Durchführung einer alloHSZT unabhängig von der Randomisierung und einer Blinatumomab-Therapie gewährleistet. Die alloHSZT sollte nach den ersten zwei Zyklen von Blinatumomab im Interventionsarm oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Intensivierung im Kontrollarm und der Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders erfolgen.

Innerhalb des FAS (s. Tabelle 4-19) brachen im Blinatumomab-Arm 12 Patientinnen und Patienten (10,8 %) und im Kontrollarm 5 Patientinnen und Patienten (4,5 %) die Behandlung aufgrund von UE ab. Im Blinatumomab-Arm sowie im Kontrollarm erhielten jeweils 22 der 112 Patientinnen und Patienten (19,6 %) eine alloHSZT (Step 3-Analysis-Set: 37 von 152 bzw.

28 von 134 Patientinnen und Patienten). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 88 Patientinnen und Patienten (78,6 %; FAS) im Blinatumomab-Arm in der Studie (Step 3-Analysis-Set: 115 von 152). Der Anteil an Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Arm lag bei 64 (57,1 %, FAS; Step 3-Analysis-Set: 71 von 134) (27).

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Endpunkte und Datenanalyse

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 224 Patientinnen und Patienten und dem SAS mit insgesamt 223 Patientinnen und Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierungstherapie MRD-negativ waren, erhoben. Für die MRD-positive Patientenpopulation wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die erst nach zwei Zyklen Blinatumomab MRD-Negativität erreichten, verglichen. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden erhoben:

- Vergleich von RFS zwischen den Behandlungsarmen bei Patientinnen und Patienten, die nach der Induktion und Intensivierung mit Chemotherapie MRD-negativ waren,
- Vergleich von Gesamtüberleben und RFS bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten (Step 3), die nach zwei Zyklen Blinatumomab MRD-negativ waren, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren und nach zwei Zyklen Blinatumomab oder der Konsolidierungstherapie MRD-negativ blieben,
- Untersuchung der Toxizität von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhielten,
- Untersuchung der Toxizität des Chemotherapie-Regimes bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhielten,
- Beschreibung von Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab eine alloHSZT erhielten (27).

Die Erhebung sicherheitsrelevanter Endpunkte erfolgte für unerwünschte Ereignisse (UE), die während der Behandlung oder bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation auftraten (s. Tabelle 4-43).

Die in der Studie E1910 untersuchten Endpunkte wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Eine detaillierte Beschreibung der Studie ist im Anhang 4-E dargestellt. Es erfolgte eine Testung der Nullhypothese auf keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts Gesamtüberleben vs. der

Alternativhypothese eines unterschiedlichen Gesamtüberlebens in beiden Behandlungsarmen (27).

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika der MRD-negativen Patientinnen und Patienten beschrieben (vgl. Tabelle 4-20). MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden bereits in einem Verfahren zu Blinatumomab (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) bewertet (36). Auf eine erneute Darstellung wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren verzichtet. Die demografischen Charakteristika wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3 erhoben. Die Geschlechterverteilung war in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich (49,1 % männlich im Blinatumomab-Arm und 50,0 % im Kontrollarm, sowie 50,9 % weiblich im Interventionsarm und 50,0 % im Chemotherapie-Arm). Die meisten Patientinnen und Patienten waren weiß (77,7 % im Blinatumomab-Arm und 79,5 % im Chemotherapie-Arm). Das mediane Alter lag im Blinatumomab-Arm bei 51,5 Jahren, wobei die Altersgruppe < 55 Jahre aus anteilig 58,9 % bestand. Im Kontrollarm betrug das mediane Alter 50,0 Jahre. Die Altersgruppe < 55 Jahre umfasste 58,0 %. Die weiteren demografischen Charakteristika in Tabelle 4-20 sind homogen verteilt zwischen den Behandlungsarmen.

Die krankheitsspezifischen Charakteristika wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben. Der größte Anteil an MRD-negativen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm besaß einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 1 (59,8 %), gefolgt von 34,8 % mit einem ECOG Performance Status von 0. Im Chemotherapie-Arm war die Verteilung vergleichbar: 61,6 % der Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1 und 35,7 % einen ECOG Performance Status von 0. Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm hatten zu 40,2 % einen positiven und zu 23,2 % einen negativen CD20-Status (nicht erhoben bei 36,6 %). Im Chemotherapie-Arm besaßen 41,1 % einen positiven und zu 23,2 % einen negativen CD20-Status (nicht erhoben bei 35,7 %). Die weiteren krankheitsspezifischen Charakteristika in Tabelle 4-20 zeigen eine gut ausgeglichene Verteilung der Patientinnen und Patienten (27).

Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab relevante Studie E1910 wurde primär an nordamerikanischen Studienzentren durchgeführt. Die meisten Patientinnen und Patienten waren der Ethnie „weiß“ zugeordnet.

Für eine Übertragung der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext wird die Studienpopulation mit einem entsprechenden Patientenkollektiv in Deutschland verglichen. Dazu wurde eine Auswertung der Daten eines Registers der deutschen ALL-Studiengruppe German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) verwendet. Mit 151 Kliniken nimmt die Mehrzahl der hämatologisch-onkologischen Kliniken in Deutschland, in denen Patientinnen und Patienten mit ALL behandelt werden, an der GMALL-Studiengruppe und dem GMALL-Register teil, so dass das GMALL-Registers eine hohe Abdeckung der Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland aufweist (47).

Patientencharakteristika wurden von allen Patientinnen und Patienten im Alter von 30 bis 70 Jahren erhoben, die zwischen Januar 2014 und Dezember 2019 (entsprechend dem Rekrutierungszeitraum der Studie E1910) in das GMALL-Register eingeschlossen wurden. Dieses Patientenkollektiv zeichnete sich dadurch aus, dass es an einer neu diagnostizierten, Ph-B-Vorläufer ALL erkrankt war, die nach dem ersten Block der Konsolidierungstherapie MRD-negativ war ($\text{MRD} < 10^{-4}$ bzw. $< 0,01\%$) (28).

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im GMALL-Register

Charakteristika	Gesamt (N = 259)
Geschlecht – n (%)	259
Männlich	140 (54,0)
Weiblich	119 (46,0)
Alter – n (%)	259
≤ 55	205 (79,0)
> 55	54 (21,0)
Median (Min; Max)	48 (30; 70)
ECOG Performance Status bei Einschluss – n (%)	233
0	109 (47,0)
1	102 (44,0)
2	16 (7,0)
3	5 (2,0)
4	1 (< 1)
CD20-Expression – n (%)	238
< 20 %	147 (62,0)
≥ 20 %	91 (38,0)
CD: Cluster of Differentiation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GMALL: German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Quelle: (28)	

Die im GMALL registrierten Patientinnen und Patienten weisen ähnliche Charakteristika wie in der Studie E1910 auf. Die Verteilung der Geschlechter, des Alters sowie des ECOG Performance Status sind zwischen den beiden Populationen vergleichbar. Aufgrund des für knapp 40 % der Patientinnen und Patienten nicht bekannten CD20-Expression in der Studie E1910 ist ein Vergleich an dieser Stelle nicht möglich. Insgesamt zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Registerpopulation (vgl. Tabelle 4-20, Tabelle 4-23). Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext ist basierend auf den Charakteristika der Patientenkollektive gegeben.

Auch das in der Studie E1910 eingesetzte Therapieregime ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie internationale Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit ALL eine komplexe Chemotherapie, die in mehrere Phasen unterteilt wird: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (6, 7, 10).

Standardmedikamente für die Induktionstherapie sind gemäß dieser Leitlinien, wie auch in der Studie E1910, Vincristin und Dexamethason in Kombination mit einem Anthrazyklin-Derivat (meist Dauno- / Doxorubicin), zusätzlich wird Asparaginase eingesetzt. Weitere im Rahmen der Induktionstherapie empfohlene und auch in Studie E1910 eingesetzte Medikamente sind Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid (Cytarabin), 6-Mercaptopurin sowie eine intrathekale Prophylaxe mit Methotrexat.

Als Konsolidationstherapie wird in Leitlinien die zyklische Anwendung von hochdosiertem Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin, Asparaginase und eine Wiederholung der Induktionstherapie (Reinduktion) empfohlen. Auch in Studie E1910 wurde ein diesen Empfehlungen entsprechendes Therapieregime eingesetzt.

In der Erhaltungstherapie wird gemäß Leitlinien – wie auch in Studie E1910 umgesetzt – insbesondere Methotrexat und Mercaptopurin empfohlen, weitere Medikamente können z. B. im Rahmen des so genannten POMP-Regimes Prednison und Vincristin umfassen.

International gibt es verschiedene ALL-Therapieprotokolle, die sich u. a. in Details zu Dosierungen, Anwendungsintervallen und Medikamentenauswahl unterscheiden. Die Wirksamkeit einzelner Wirkstoffe ist jedoch kaum nachweisbar und es gibt keine Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen internationalen Therapieregimen, so dass kein Regime als überlegen oder als Standard gilt.

Das in Studie E1910 gewählte Therapieregime entspricht somit den etablierten Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (6, 7, 10, 29).

Zusammenfassend zeigen die Populations- sowie Therapieregimekriterien der Studie E1910 nach eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und gewährleisten somit die Eignung der Studie für eine Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab im Vergleich zur einer Konsolidierungstherapie.

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 4-24: 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			
E1910	Ja ^b	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
a: Randomisierung erfolgte separat für die HR/IR Population und LR Population. b: Randomisierung erfolgte für die Intention-to-treat-(ITT-)Population, dem Full-Analysis-Set (FAS). FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hochrisiko; IR: Intermediärrisiko; ITT: Intention-to-treat; LR: Niedrigrisiko; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip im FAS. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden. Auch lagen keine sonstigen, die Studienergebnisse potentiell verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie E1910 wird daher in der Gesamtschau als niedrig, die Aussagesicherheit dementsprechend als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
E1910	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Nicht erhoben	Sicherheitsrelevante Endpunkte

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 ≥ 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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie E1910

Studie	Operationalisierung
E1910	Gesamtüberleben war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Patientinnen und Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Lag der Todeszeitpunkt nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts, wurde das letzte Datum vor dem Datenschnitt verwendet, an dem die Patientin oder der Patient noch lebte. Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden, wurde ein einseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). Als Sensitivitätsanalysen wurde das Gesamtüberleben MRD-negativer Patientinnen und Patienten (FAS) zudem ausgewertet mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT. Ergänzend dargestellt werden die Auswertungen des Gesamtüberlebens MRD-positiver und MRD-negativer Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set). alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; vs.: Versus Quelle: (27, 46, 48)

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde.

Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen auch keine sonstigen Anzeichen für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d}
19 (17,0)	93 (83,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	40 (35,7)	72 (64,3)	n. b. [5,5; n. b.]	0,44 [0,25; 0,76]	0,001
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25. b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) d: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)							

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 19 von 112 Patientinnen und Patienten (17,0 %), die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt worden waren. Die übrigen 93 Patientinnen und Patienten (83,0 %) lebten zum Zeitpunkt des jeweiligen letzten follow-up und wurden somit zensiert. Von den Patientinnen und Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt worden waren, verstarben 40 von 112 Patientinnen und Patienten (35,7 %) und somit mehr als doppelt so viele wie im Blinatumomab-Studienarm. Im Vergleichsarm wurden 72 Patientinnen und Patienten (64,3 %) zensiert. Das Risiko zu versterben, konnte durch Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein statistisch signifikant um 56 % reduziert werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; p = 0,001) (Tabelle 4-28). Dies entspricht einem klinisch äußerst bedeutsamen und erheblichen Therapieerfolg für die betroffenen Patientinnen und Patienten.

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie liegt

über dem gesamten Therapieverlauf deutlich höher als unter Behandlung mit Chemotherapie allein. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Interventionsarm beträgt derzeit 82,4 % gegenüber 62,5 % im Kontrollarm (Tabelle 4-29). Die zugehörigen Kaplan-Meier (KM)-Kurven verlaufen bereits nach knapp einem Jahr deutlich separiert voneinander (Abbildung 4-4). Nach ca. vier Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Plateau der Überlebenskurve, was darauf schließen lässt, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können. Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen.

Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6). Somit zeigt sich eine klinisch relevante und statistisch signifikant längere Überlebenszeit – und mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate – für Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie erhalten haben, im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapie allein.

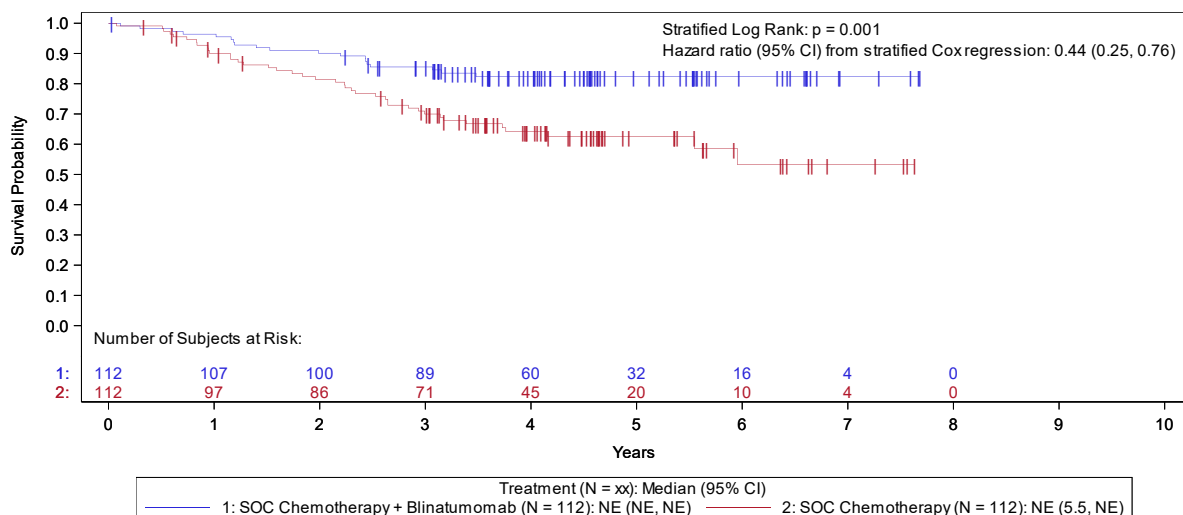


Abbildung 4-4: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Quelle: (27)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	107	96,4 [90,7; 98,6]	97	90,0 [82,6; 94,3]
2-Jahresrate	100	90,1 [82,8; 94,4]	86	81,5 [72,8; 87,6]
3-Jahresrate	89	85,5 [77,5; 90,9]	71	70,0 [60,3; 77,7]
4-Jahresrate	60	82,4 [73,7; 88,4]	45	64,1 [53,9; 72,7]
5-Jahresrate	32	82,4 [73,7; 88,4]	20	62,5 [52,0; 71,3]
6-Jahresrate	16	82,4 [73,7; 88,4]	10	53,3 [37,8; 66,5]
7-Jahresrate	4	82,4 [73,7; 88,4]	4	53,3 [37,8; 66,5]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)				

Als Sensitivitätsanalyse werden zum Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der MRD-negativen Patientinnen und Patienten (FAS) zensiert bei alloHSZT dargestellt (Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31, Abbildung 4-5).

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Studie E1910 für den Endpunkt Gesamtüberleben, zensiert bei alloHSZT – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d}
13 (11,6)	99 (88,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	27 (24,1)	85 (75,9)	n. b. [6,0; n. b.]	0,46 [0,24; 0,90]	0,010

Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.

a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25.

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

d: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: (27)

Tabelle 4-31: Ergebnisse für KM-Raten der Studie E1910 für den Endpunkt Gesamtüberleben, zensiert bei alloHSZT – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	81	95,8 [89,1; 98,4]	72	89,4 [80,6; 94,4]
2-Jahresrate	76	91,0 [82,8; 95,4]	65	84,3 [74,4; 90,6]
3-Jahresrate	66	87,3 [78,2; 92,8]	51	72,2 [60,8; 80,8]
4-Jahresrate	45	84,3 [74,3; 90,6]	32	66,8 [54,6; 76,4]
5-Jahresrate	23	84,3 [74,3; 90,6]	13	64,4 [51,7; 74,6]
6-Jahresrate	12	84,3 [74,3; 90,6]	5	53,7 [30,6; 72,1]
7-Jahresrate	4	84,3 [74,3; 90,6]	2	53,7 [30,6; 72,1]

Erhebungs- zeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)				

Das mediane Gesamtüberleben wurde zum vorliegenden Datenschnitt in keinem Studienarm erreicht. Bei Zensurierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt einer alloHSZT traten im Interventionsarm 13 Todesfälle (11,6 %) auf; 99 Patientinnen und Patienten (88,4 %) wurden zensiert. Im Kontrollarm unter alleiniger Chemotherapie verstarben 27 Patientinnen und Patienten (24,1 %); 85 Patientinnen und Patienten (75,9 %) wurden zensiert.

Das Mortalitätsrisiko unter der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ist im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein um 54 % statistisch signifikant verringert (HR: 0,46; 95 %-KI [0,24; 0,90]; $p = 0,010$). Die KM-Kurven zeigen nach knapp einem Jahr eine deutliche Trennung (Abbildung 4-5) und sind hinsichtlich des Verlaufs mit den KM-Kurven ohne Zensurierung bei alloHSZT vergleichbar (Abbildung 4-4).

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL sind unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse als robust einzustufen und deuten ebenfalls auf eine höhere Heilungsrate für Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein hin.

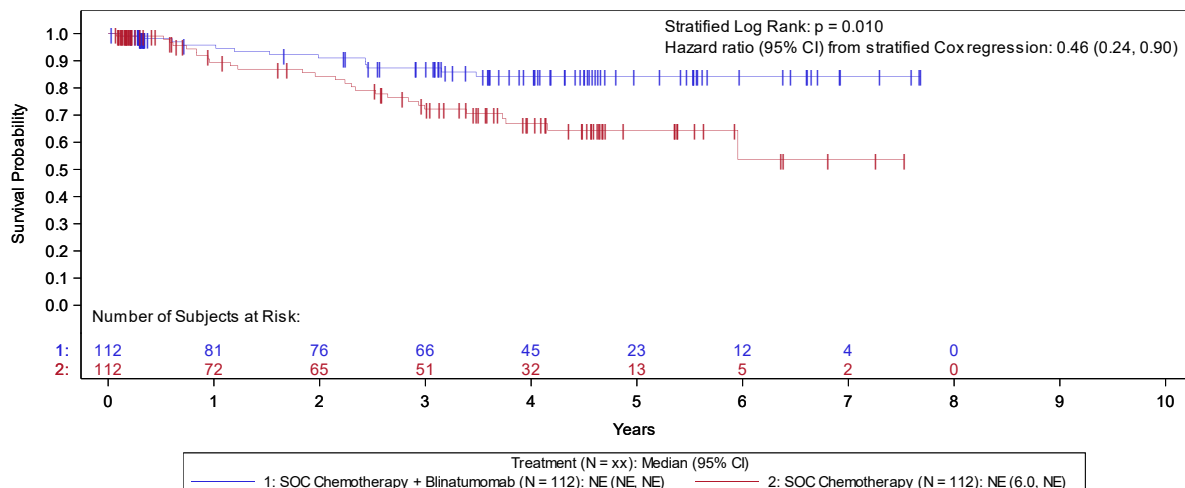


Abbildung 4-5: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse
Quelle: (27)

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bestätigen sich ebenfalls in den Auswertungen des Step 3-Analysis-Set bei MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33, Abbildung 4-6).

Tabelle 4-32: Ergebnisse den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)			Chemotherapie (N = 134)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{b,c}
30 (19,7)	122 (80,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	53 (39,6)	81 (60,4)	n. b. [4,2; n. b.]	0,47 [0,30; 0,74]	< 0,001

Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.

a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25.

b: Die Hazard Ratio und der zweiseitige p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: (27)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für KM-Raten für Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	142	94,7 [89,6; 97,3]	109	84,7 [77,3; 89,9]
2-Jahresrate	130	87,3 [80,9; 91,7]	96	76,1 [67,7; 82,5]
3-Jahresrate	117	82,6 [75,5 ;87,8]	80	65,7 [56,7; 73,2]
4-Jahresrate	78	80,3 [72,8; 85,9]	53	60,9 [51,6; 68,9]
5-Jahresrate	43	79,1 [71,4; 85,0]	25	58,3 [48,8; 66,7]
6-Jahresrate	26	79,1 [71,4; 85,0]	13	51,3 [38,6; 62,6]
7-Jahresrate	10	79,1 [71,4; 85,0]	4	51,3 [38,6; 62,6]

Erhebungs-zeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)				

Das Risiko, zu versterben, konnte durch Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein statistisch signifikant reduziert werden (HR: 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-32).

Auch bei MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten bildet sich nach ca. 4 Jahren bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Plateau der KM-Kurven. Diese Patientinnen und Patienten können mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden.

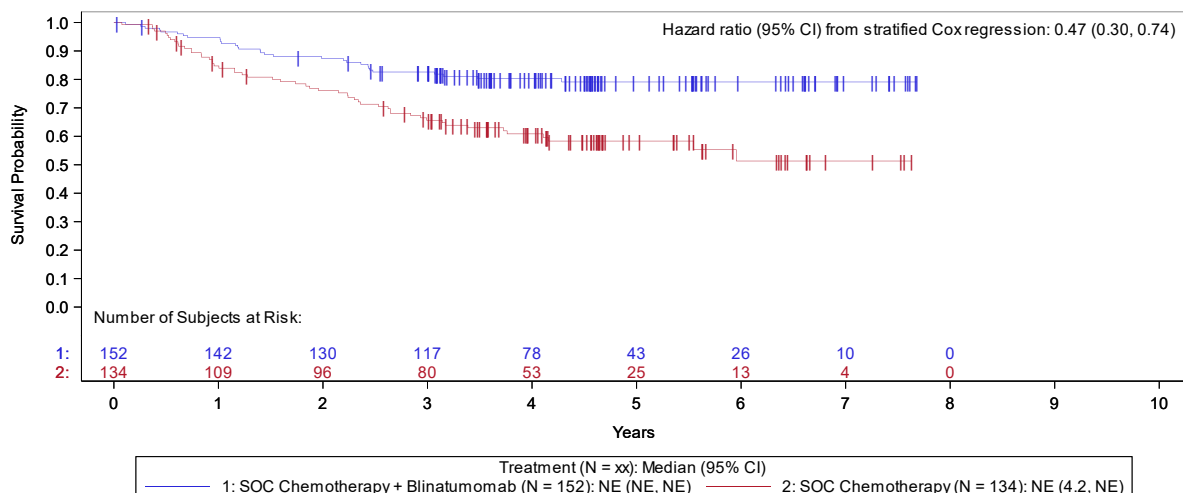


Abbildung 4-6: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Quelle: (27)

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.

Da für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie nur eine Studie herangezogen werden konnte, war keine Meta-Analyse möglich.

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 Rezidivfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben in der Studie E1910

Studie	Operationalisierung
E1910	Das Rezidivfreie Überleben (RFS) war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patientinnen und Patienten ohne Datum des letzten Kontakts oder Patientinnen und Patienten, die vor dem Referenzierungsdatum ein Rezidiv entwickelten, wurden zum Referenzierungsdatum zensiert. Lag der Zeitpunkt des Rezidivs nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts wurde das letzte Kontaktdatum vor dem Datenschnitt als Zensierungsdatum verwendet. Ein Rezidiv nach Erreichen einer CR oder CRi war folgendermaßen definiert: • Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder • > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder • Isoliertes Rezidiv im ZNS CR war folgendermaßen definiert: • Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und • Keine Blasten im peripheren Blut und • Ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark und • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark und • Extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein Für eine CRi galten die gleichen Kriterien für das Ansprechen im peripheren Blut und im Knochenmark wie bei einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Erholung der Thrombozytenzahl (> 75, aber $< 100 \times 10^9/l$ [> 75.000, aber $< 100.000/mm^3$] unabhängig von Thrombozytentransfusionen) oder unvollständige Erholung der Neutrophilenzahl $> 0,75$, aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750, aber $< 1.000/mm^3$) vorlag. Das Rezidivfreie Überleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Rezidivfreien Überlebens bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden, wurde ein einseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). Als Sensitivitätsanalysen wurde das RFS MRD-negativer Patientinnen und Patienten (FAS) zudem ausgewertet mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT. Ergänzend dargestellt werden die Auswertungen des RFS MRD-positiver und MRD-negativer Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set). alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; l: Liter; mm^3: Kubikmillimeter; MRD: Minimale Resterkrankung; RFS: Rezidivfreies Überleben; ZNS: Zentralnervensystem; z. B.: Zum Beispiel

Studie	Operationalisierung
Quelle: (27, 46, 48)	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen keine sonstigen Anzeichen für ein hohes Verzerrungspotential vor.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rezidivfreies Überleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d}
25 (22,3)	87 (77,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	43 (38,4)	69 (61,6)	n. b. [5,1; n. b.]	0,53 [0,32; 0,88]	0,006

Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.

a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25.

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

d: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: (27)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für KM-Raten für Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	100	90,1 [82,8; 94,4]	88	81,9 [73,4; 87,9]
2-Jahresrate	91	82,0 [73,5; 88,0]	75	71,5 [61,9; 79,0]
3-Jahresrate	85	81,1 [72,5; 87,2]	66	65,7 [55,9; 73,8]
4-Jahresrate	58	77,0 [67,8; 83,8]	42	62,1 [52,0; 70,7]
5-Jahresrate	32	77,0 [67,8; 83,8]	20	60,5 [50,1; 69,4]

Erhebungs- zeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
6-Jahresrate	16	77,0 [67,8; 83,8]	10	52,7 [38,5; 65,0]
7-Jahresrate	4	77,0 [67,8; 83,8]	4	52,7 [38,5; 65,0]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Rezidivfreie Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)				

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Einzelkomponenten des Endpunkts Krankheitsfreies Überleben der Studie E1910

Population RFS	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)	Chemotherapie (N = 112)
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)		
Anzahl an Patienten (N)	112	112
RFS Ereignisse gesamt	25 (22,3)	43 (38,4)
Rezidiv	15 (13,4)	32 (28,6)
Tod	10 (8,9)	11 (9,8)
MRD-negative Patientinnen und Patienten, zensiert bei alloHSZT		
Anzahl an Patienten (N)	37	28
RFS Ereignisse gesamt	6 (16,2)	8 (28,6)
Rezidiv	3 (8,1)	6 (21,4)
Tod	3 (8,1)	2 (7,1)
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)		
Anzahl an Patienten (N)	152	134
RFS Ereignisse gesamt	36 (23,7)	56 (41,8)
Rezidiv	23 (15,1)	42 (31,3)
Tod	13 (8,6)	14 (10,4)
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; FAS: Full-Analysis-Set; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Risiko-Population; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; RFS: Rezidivfreies Überleben Datenschnitt: 31.12.2022 Quelle: (27)		

Relevante Ereignisse traten bei 25 der 112 Patientinnen und Patienten (22,3 %) auf, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, und bei 43 der 112 Patientinnen und Patienten (38,4 %), die mit der Vergleichstherapie behandelt wurden. Die HR für das RFS beträgt 0,53 (95 %-KI [0,32; 0,88]) zugunsten von Blinatumomab + Chemotherapie. Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden ($p = 0,006$) (Tabelle 4-36).

Die 1-Jahres-KM-Schätzung des RFS beträgt 90,1 % (95 %-KI [82,8; 94,4]) für Blinatumomab + Chemotherapie und 81,9 % (95 %-KI [73,4; 87,9]) für Chemotherapie allein. Im weiteren Verlauf ergibt sich ein zunehmend größerer Unterschied: So zeigt die 3-Jahres-KM-Schätzung des RFS 81,1 % (95 %-KI [72,5; 87,2]) für Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zu 65,7 % (95 %-KI [55,9; 73,8]) für Chemotherapie allein (Tabelle 4-37). Nach ca. 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Plateau der

rezidivfreien Überlebenskurve. Dies erlaubt die Folgerung, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können. Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen (Abbildung 4-7). Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6).

Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen deutlich unterschiedlich voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie allein in Bezug auf das RFS (Abbildung 4-7).

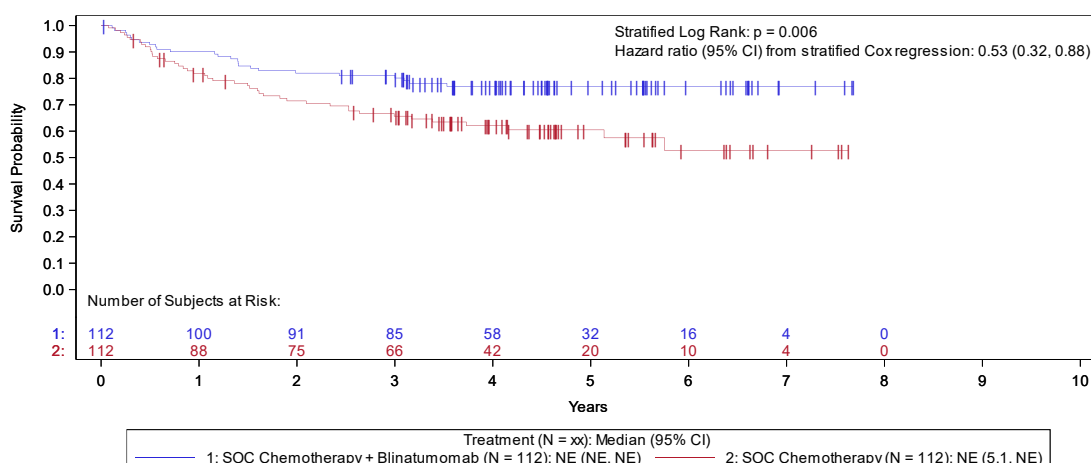


Abbildung 4-7: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

Quelle: (27)

Als Sensitivitätsanalyse werden zum Endpunkt RFS die Ergebnisse der MRD-negativen Patientinnen und Patienten (FAS) zensiert bei alloHSZT dargestellt (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40 und Abbildung 4-8).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c,d}
21 (18,8)	91 (81,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	34 (30,4)	78 (69,6)	5,8 [4,2; n. b.]	0,60 [0,34; 1,04]	0,033
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.							

a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25.

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

d: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: (27)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für KM-Rate für Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patienten und Patientinnen unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patienten und Patientinnen unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1 Jahr	77	90,8 [83,0; 95,1]	67	83,0 [73,4; 89,4]
2 Jahre	70	82,5 [73,0; 89,0]	58	73,1 [62,2; 81,3]
3 Jahre	64	81,4 [71,6; 88,0]	48	65,3 [54,0; 74,5]
4 Jahre	43	75,8 [65,1; 83,6]	30	61,9 [50,1; 71,7]
5 Jahre	23	75,8 [65,1; 83,6]	12	59,6 [47,4; 69,9]
6 Jahre	12	75,8 [65,1; 83,6]	5	47,2 [28,3; 63,9]
7 Jahre	4	75,8 [65,1; 83,6]	2	47,2 [28,3; 63,9]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.				
a: Rezidivfreie Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern				
alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten				
Datenschnitt: 23.06.2023				
Quelle: (27)				

Das mediane Rezidivfreie Überleben ist zum vorliegenden Datenschnitt im Interventionsarm nicht erreicht. Im Kontrollarm beträgt es 5,8 Jahre. Bei Zensierung der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt einer alloHSZT traten im Interventionsarm 21 Todesfälle auf (18,8 %); 91 Patientinnen und Patienten (81,3 %) wurden zensiert. Im Kontrollarm unter

alleiniger Chemotherapie verstarben 34 Patientinnen und Patienten (30,4 %); 78 Patientinnen und Patienten wurden zensiert (69,6 %).

Das Risiko unter der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Ereignis zu erleiden ist um 40 % verringert im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein (HR: 0,60; 95 %-KI [0,34; 1,04]; $p = 0,033$). Die KM-Kurven verlaufen nach knapp einem Jahr deutlich getrennt voneinander (Abbildung 4-8) und vergleichbar mit den KM-Kurven ohne Zensierung bei alloHSZT (Abbildung 4-7).

Die Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL sind unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse als robust einzustufen und deuten ebenfalls auf eine höhere Heilungsrate für Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein hin.

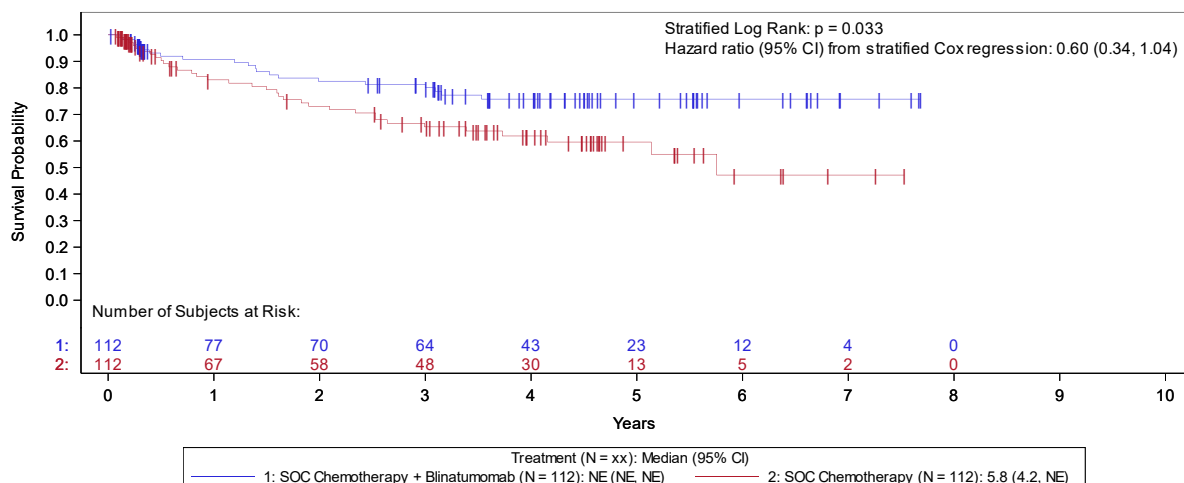


Abbildung 4-8: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zensiert bei alloHSZT der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS), Sensitivitätsanalyse
Quelle: (27)

Die Ergebnisse zum Rezidivfreien Überleben bestätigen sich ebenfalls in den Auswertungen des Step 3-Analysis-Set bei MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42, Abbildung 4-9).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Sets)

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)			Chemotherapie (N = 134)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{b,c}
36 (23,7)	116 (76,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	56 (41,8)	78 (58,2)	n. b. [3,7; n. b.]	0,53 [0,35; 0,81]	0,003

Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.

a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25.

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: (27)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-Analysis-Set)

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1 Jahr	132	88,0 [81,7; 92,3]	97	75,8 [67,5; 82,2]
2 Jahre	121	81,4 [74,2; 86,7]	83	66,2 [57,4; 73,7]
3 Jahre	112	78,7 [71,2; 84,4]	74	61,4 [52,4; 69,2]
4 Jahre	75	75,6 [67,8; 81,8]	49	58,5 [49,3; 66,5]
5 Jahre	43	75,6 [67,8; 81,8]	25	57,2 [47,9; 65,4]
6 Jahre	26	75,6 [67,8; 81,8]	12	51,1 [39,3; 61,8]
7 Jahre	10	75,6 [67,8; 81,8]	4	51,1 [39,3; 61,8]
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Rezidivfreie Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (27)				

Hier bestätigen sich die im FAS bereits dargelegten Ergebnisse: Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; $p = 0,003$) (Tabelle 4-41). Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen bereits nach knapp einem Jahr deutlich separiert voneinander. Nach etwa 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie ein Plateau der Überlebenskurve, was darauf schließen lässt, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können.

Die 5-Jahresrate liegt unter Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie bei 75,6 % (95 %-KI [67,8; 81,8]). Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6).

Es besteht eine klinisch höchst relevante und statistisch signifikant Überlegenheit – und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate – unter einer Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapie allein.

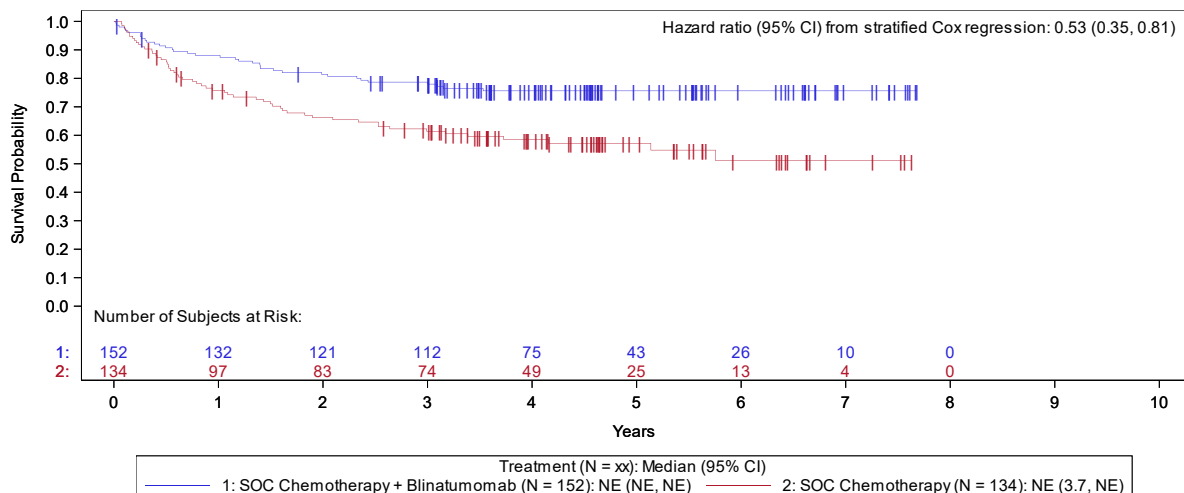


Abbildung 4-9: KM-Kurven für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten
Quelle: (27)

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, war keine Meta-Analyse möglich.

4.3.1.3.3 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Studie E1910

Studie	Operationalisierung				
E1910	Es wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn bestimmt. Ein UE war definiert als jedes nachteilige medizinische UE (klinisch sowie laborbezogen), das innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der letzten Studienmedikation in Step 3 einschließlich Blinatumomab-Konsolidierungszyklen, Konsolidierungstherapie und alloHSZT auftrat, unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Intervention. Die Schwere der UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 eingestuft und mittels MedDRA Version 25.1 kodiert. Es wurden alle UE der CTCAE Grad ≥ 3 erfasst. Zusätzlich wurden UE der CTCAE Grad 1 und CTCAE Grad 2 folgender Ereignisse erfasst: Anämie, Diarrhö, erniedrigte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, Zytokinfreisetzungs-Syndrom, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tremor, pulmonales Ödem, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pneumonitis, Sepsis, Tumolyse-Syndrom, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, thromboembolisches Ereignis, akute Nierenschädigung, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter-bedingte Infektionen. Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden nur UE der CTCAE Grad 4 und CTCAE Grad 5 erfasst. Die Einstufung von Expedited UE erfolgte ab dem 01.04.2018 gemäß der CTCAE Version 5.0. Ein Expedited UE war definiert als ein SUE, das laut Protokoll eine beschleunigte Meldung über das NCI CTEP-AERS erfordert. Ein SUE bezeichnet ein UE, das eine der nachstehenden Folgen hatte: • Tod • Lebensbedrohliche Erkrankung oder Verletzung • Hospitalisierung oder die Verlängerung einer Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden • Bleibende Körperschäden oder dauerhafte Beeinträchtigung einer Körperfunktion • Kongenitale Anomalien oder Geburtsfehler • Medizinische oder chirurgische Intervention zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung oder Verletzung oder eines bleibenden Körperschadens oder einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperfunktion Die Erfassung von Expedited UE war zwischen den Studienarmen unterschiedlich operationalisiert und eine beschleunigte Erfassung via CTEP-AERS war laut Protokoll für folgende SUE vorgesehen: <table border="1"> <tr> <th>Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie</th><th>Arm D: Chemotherapie</th></tr> <tr> <td> • SUE mit CTCAE Grad ≥ 1 mit Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 ohne Folge Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3 (Sepsis, Bakteriämie, Infektionen in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter) unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation • Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft </td><td> • Unerwartete* SUE CTCAE Grad 4 mit kausalem Zusammenhang mit den Chemotherapie Komponenten • CTCAE Grad 5 UE unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe </td></tr> </table>	Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie	Arm D: Chemotherapie	• SUE mit CTCAE Grad ≥ 1 mit Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 ohne Folge Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3 (Sepsis, Bakteriämie, Infektionen in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter) unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation • Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft	• Unerwartete* SUE CTCAE Grad 4 mit kausalem Zusammenhang mit den Chemotherapie Komponenten • CTCAE Grad 5 UE unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe
Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie	Arm D: Chemotherapie				
• SUE mit CTCAE Grad ≥ 1 mit Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • SUE mit CTCAE Grad ≥ 3 ohne Folge Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3 (Sepsis, Bakteriämie, Infektionen in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter) unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation • Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft	• Unerwartete* SUE CTCAE Grad 4 mit kausalem Zusammenhang mit den Chemotherapie Komponenten • CTCAE Grad 5 UE unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe				

Studie	Operationalisierung
	Jedes in der SPEER gelistete UE, das die SUE Kriterien erfüllt und den in der SPEER definierten Schweregrad überschreitet (siehe Protokoll) *Ein unerwartetes SUE ist definiert als ein SUE, dessen Art und Schweregrad nicht in der Investigators Brochure, der Packungsbeilage oder dem Prüfplan aufgeführt ist
	Aufgrund der Unterschiede in der Operationalisierung der Expedited UE zwischen Interventionsarm und Kontrollarm der Studie E1910 wurden in den Interventionsarm mehr Ereignisse gemeldet. Die Darstellung der Auswertungen zu Expedited UE erfolgt im separaten Anhang 4-G. Folgende Ereigniskategorien wurden betrachtet: - UE gesamt - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) - Therapieabbruch aufgrund von UE - Tod aufgrund von UE - UE nach CTCAE Grad - UE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse - Zytokinfreisetzungs-Syndrom - Medikationsfehler - Neurologische Ereignisse - UE nach Systemorganklasse SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten - UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im SAS. Das SAS umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.
	alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; CTEP-AERS: Cancer Therapy Evaluation Program Adverse Event Reporting System; FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes UE; SPEER: Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (27), Anhang 4-G

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Da die sicherheitsrelevanten Endpunkte patientenberichtete Ereignisse darstellen, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin bzw. den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten.

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-22). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-6).

Das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte wird daher in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE gesamt	111 (100) [96,7; 100]	110 (98,2) [93,7; 99,8]	n. b.	n. b. ^c	0,041 ^d [-0,15; 0,23]	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	108 (97,3) [92,3; 99,4]	110 (98,2) [93,7; 99,8]	0,63 [0,10; 3,80]	n. b. ^c	-0,009 [-0,05; 0,03]	n. b.
Therapieabbruch aufgrund von UE	12 (10,8) [5,71; 18,12]	5 (4,5) [1,47; 10,11]	3,06 [1,00; 9,34]	n. b.	0,063 [-0,01; 0,13]	n. b.
Tod aufgrund von UE	3 (2,7) [0,56; 7,70]	1 (0,9) [0,02; 4,87]	3,22 [0,33; 30,94]	n. b.	0,018 [-0,02; 0,05]	n. b.
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich. d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Zur Analyse des Auftretens von UE nach Therapiebeginn wird das SAS herangezogen. Das SAS umfasst 223 Patientinnen und Patienten, von denen 111 mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie und 112 mit Chemotherapie allein behandelt wurden. UE wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Studienarm und bei 98,2 % Patientinnen und Patienten (110 von 112) im Kontrollarm berichtet. Schwere UE des Allgemeine Toxizitätskriterien für UE (CTCAE) Grades 3 oder höher traten bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie bei 97,3 % der Patientinnen und Patienten (108 von 111)

und bei Behandlung mit Chemotherapie allein bei 98,2 % der Patientinnen und Patienten (110 von 112) auf.

Bei 12 Patientinnen und Patienten (10,8 %) wurde die Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie aufgrund von UE abgebrochen. Ein Therapieabbruch erfolgte für 5 (4,5 %) der nur mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten. Todesfälle aufgrund von UE traten bei 3 Patientinnen und Patienten (2,7 %) im Blinatumomab-Studienarm und bei 1 Patientin / Patient im Vergleichsarm auf.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach schwerstem CTCAE Grad – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 112) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE CTCAE Grad 1	1 (0,9)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 2	2 (1,8)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 3	8 (7,2)	4 (3,6)
UE CTCAE Grad 4	97 (87,4)	105 (93,8)
UE CTCAE Grad 5	3 (2,7)	1 (0,9)
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 4.0 Datenschnitt: 23.06.2023 CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Anhang 4-G		

Bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie trat bei 1 (0,9 %) bzw. 2 Patientinnen und Patienten (1,8 %) nur milde UE (CTCAE Grad 1) bzw. moderaten UE (CTCAE Grad 2) auf. Bei der Behandlung mit Chemotherapie allein trat bei allen Patienten höhergradige UE auf. UE mit dem höchsten CTCAE Grad 3 betrafen 7,2 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, und 3,6 % Patientinnen und Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Die meisten Patientinnen und Patienten erfuhren im Studienverlauf UE von CTCAE Grad 4 (87,4 %) unter Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie, gegenüber 93,8 % unter Chemotherapie.

UE, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5), traten in beiden Studienarmen auf, bei 3 von 111 Patientinnen und Patienten (2,7 %) im Blinatumomab-Studienarm und bei 1 von 112 Patientinnen und Patienten (0,9 %) im Vergleichsarm (Tabelle 4-46).

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE von besonderem Interesse						
Zytokin- freisetzung- Syndrom	19 (17,1) [10,6; 25,4]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,187 [-0,013; 0,387]	n. b.
Medikations- fehler	1 (0,9) [0,0; 4,9]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Neurologische Ereignisse	72 (64,9) [55,2; 73,7]	43 (38,4) [29,4; 48,1]	3,23 [1,83; 5,73]	1,71 [1,30; 2,23]	0,265 [0,138; 0,391]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse						
Zytokin- freisetzung- Syndrom	4 (3,6) [1,0; 9,0]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Medikations- fehler	1 (0,9) [0,0; 4,9]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Neurologische Ereignisse	34 (30,6) [22,2; 40,1]	12 (10,7) [5,7; 18,0]	3,55 [1,73; 7,28]	2,92 [1,60; 5,33]	0,199 [0,096; 0,302]	< 0,001
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Die häufigsten UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad waren sowohl bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie als auch bei der Therapie mit Chemotherapie allein neurologische Ereignisse bei 72 von 111 Patientinnen und Patienten (64,9 %) im Blinatumomab-Studienarm und 43 von 112 Patientinnen und Patienten (38,4 %) im Vergleichsarm (relatives Risiko (RR): 1,71; 95 %-KI [1,30; 2,23]; $p < 0,001$). In beiden Armen waren mehr als die Hälfte dieser Ereignisse von leichter Ausprägung (52 % bzw. 72 %). Im Blinatumomab-Studienarm waren 34 von 111 Patientinnen und Patienten (30,6 %) von neurologischen Ereignissen mit einem Schweregrad von CTCAE Grad 3 und höher betroffen und 12 von 112 Patientinnen und Patienten (10,7 %) im Vergleichsarm (RR: 2,92; 95 %-KI [1,60; 5,33]; $p < 0,001$).

Bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie trat bei 19 Patientinnen und Patienten (17,1 %) ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom auf, die überwiegende Anzahl dieser Ereignisse (79 %) war jedoch von leichter Ausprägung. Nur bei 4 Patientinnen und Patienten (3,6 %) trat bei Behandlung mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom mit einem CTCAE Grad 3 und höher auf. Bei Behandlung mit nur Chemotherapie trat bei keinem der Patientinnen und Patienten ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom auf. Ein Medikationsfehler (eine Pumpenfehlfunktion, CTCAE Grad 3) wurde nur im Blinatumomab-Studienarm festgestellt, bei 1 von 111 Patientinnen und Patienten (0,9 %) (Tabelle 4-47).

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

UE nach Therapiebeginn nach SOC / PT und nach Schweregrad

Tabelle 4-48: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-negative Patientinnen und Patienten (SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	64 (57,7) [47,9; 67,0]	48 (42,9) [33,6; 52,6]	1,87 [1,09; 3,19]	1,40 [1,08; 1,81]	0,148 [0,018; 0,278]	0,011
Diarrhö (PT)	37 (33,3) [24,7; 42,9]	24 (21,4) [14,2; 30,2]	1,846 [1,01; 3,36]	1,66 [1,07; 2,57]	0,119 [0,003; 0,235]	0,023
Übelkeit (PT)	18 (16,2) [9,9; 24,4]	8 (7,1) [3,1; 13,6]	2,49 [1,04; 5,96]	2,33 [1,06; 5,12]	0,091 [0,01; 0,17]	0,036
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	37 (33,3) [24,7; 42,9]	16 (14,3) [8,4; 22,2]	3,04 [1,57; 5,89]	2,34 [1,38; 3,95]	0,190 [0,081; 0,300]	0,002
Fieber (PT)	17 (15,3) [9,2; 23,4]	6 (5,4) [2,0; 11,3]	3,18 [1,21; 8,33]	2,87 [1,18; 6,94]	0,100 [0,021; 0,178]	0,020
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	20 (18,0) [11,4; 26,5]	4 (3,6) [1,0; 8,9]	6,16 [2,02; 18,72]	n. b. ^c	0,144 [0,065; 0,224]	n. b. ^c
Zytokinfreisetzungs-Syndrom (PT)	19 (17,1) [10,6; 25,4]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,171 [0,101; 0,241]	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	43 (38,7) [29,6; 48,5]	30 (26,8) [18,9; 35,9]	1,73 [0,98; 3,03]	1,50 [1,02; 2,19]	0,120 [-0,003; 0,242]	0,038
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)	27 (24,3) [16,7; 33,4]	11 (9,8) [5,0; 16,9]	2,86 [1,36; 6,03]	2,48 [1,29; 4,75]	0,145 [0,048; 0,242]	0,006
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	68 (61,3) [51,6; 70,4]	42 (37,5) [28,5; 47,2]	2,82 [1,61; 4,95]	1,64 [1,24; 2,17]	0,238 [0,110; 0,365]	< 0,001

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Tremor (PT)	26 (23,4) [15,9; 32,4]	5 (4,5) [1,5; 10,1]	6,64 [2,45; 17,95]	5,25 [2,09; 13,15]	0,190 [0,102; 0,277]	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	20 (18,0) [11,4; 26,5]	7 (6,3) [2,6; 12,5]	3,28 [1,33; 8,07]	n. b.	0,118 [0,033; 0,202]	n. b. ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	19 (17,1) [10,6; 25,4]	9 (8,0) [3,7; 14,7]	2,32 [0,99; 5,41]	2,20 [1,05; 4,63]	0,091 [0,005; 0,177]	0,038
Gefäßerkrankungen (SOC)	34 (30,6) [22,2; 40,1]	16 (14,3) [8,4; 22,2]	2,61 [1,35; 5,03]	2,13 [1,25; 3,62]	0,163 [0,056; 0,271]	0,006
Hypertonie (PT)	14 (12,6) [7,1; 20,3]	5 (4,5) [1,5; 10,1]	3,12 [1,08; 9,01]	n. b.	0,081 [0,009; 0,154]	n. b. ^c
Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC/PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	44 (39,6) [30,5; 49,4]	64 (57,1) [47,5; 66,5]	0,49 [0,29; 0,84]	0,72 [0,54; 0,96]	-0,175 [-0,304; -0,046]	0,024
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	27 (24,3) [16,7; 33,4]	11 (9,8) [5,0; 16,9]	2,86 [1,34; 6,12]	2,47 [1,29; 4,71]	0,145 [0,048; 0,242]	0,006
Aphasie (PT)	7 (6,3) [2,6; 12,6]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,063 [0,018; 0,108]	n. b. ^c
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	10 (9,0) [4,4; 15,9]	2 (1,8) [0,2; 6,3]	6,11 [1,28; 29,21]	n. b.	0,072 [0,014; 0,131]	n. b. ^c
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Hypertonie (PT)	12 (10,8) [5,7; 18,1]	3 (2,7) [0,56; 7,6]	4,67 [1,26; 17,34]	n. b.	0,081 [0,016; 0,146]	n. b. ^c

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. Dargestellt sind SOC / PT mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Die Anzahl der Strata ist größer als die Anzahl der Ereignisse. Dies führt zu Strata mit einheitlichen Antworten, was dazu führt, dass proc genmod nicht konvergieren kann. Das Ergebnis wird auf n. b. gesetzt. d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-48 fasst UE nach Systemorganklasse (SOC) und Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) bevorzugte Bezeichnung (PT) zusammen, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten eines Studienarmes des SAS der Studie E1910 aufgetreten sind und die einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das RR zwischen den Studienarmen aufweisen. Zudem sind in Tabelle 4-48 die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC / PT aufgeschlüsselt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten eines Studienarmes des SAS der Studie E1910 aufgetreten sind und einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das RR zwischen den Studienarmen aufweisen oder deren p-Wert nicht bestimmbar ist. Eine Gesamtübersicht ist in Anhang 4-G enthalten.

Für UE unabhängig vom Schweregrad, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten auftraten, finden sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer alleinigen Chemotherapie in den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Gefäßerkrankungen. Die aufgetretenen UE waren jedoch von milder bis moderater Ausprägung (CTCAE Grad ≤ 2).

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 1,40; 95 %-KI [1,08; 1,81]; $p = 0,011$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer alleinigen Chemotherapie, der sich in den zugehörigen PT Diarrhö (RR: 1,66; 95 %-KI [1,07; 2,57]; $p = 0,023$) und Übelkeit (RR: 2,33; 95 %-KI [1,06; 5,12]; $p = 0,036$) ebenfalls zeigt. Auch für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 2,34; 95 %-KI [1,38; 3,95]; $p = 0,002$); auf PT-Ebene für Fieber (RR: 2,87; 95 %-KI [1,18; 6,94]; $p = 0,020$). Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR: 1,64; 95 %-KI [1,24; 2,17]; $p < 0,001$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt, auch beim PT Tremor (RR: 5,25; 95 %-KI [2,09; 13,15]; $p < 0,001$). Das Risiko, ein UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Erkrankungen des Nervensystems zu erleiden, war für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm statistisch signifikant geringer.

Die Risikosignale für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (RR: 1,50; 95 %-KI [1,02; 2,19]; $p = 0,038$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RR: 2,48; 95 %-KI [1,29; 4,75]; $p = 0,006$), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (RR: 2,20; 95 %-KI [1,05; 4,63]; $p = 0,038$) und für Gefäßerkrankungen (RR: 2,13; 95 %-KI [1,25; 3,62]; $p = 0,006$) konnten in keinem der Studienarme auf Ebene der PT durch statistisch signifikante Effekte bestätigt werden.

Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, finden sich statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen des Nervensystems. Die Risikosignale auf SOC Ebene für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RR: 0,72; 95 %-KI [0,54; 0,96]; $p = 0,024$) zugunsten der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie sowie für Erkrankungen des Nervensystems

(RR: 2,47; 95 %-KI [1,29; 4,71]; $p = 0,006$) zuungunsten der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie konnten in keinem der Studienarme auf Ebene der PT durch statistisch signifikante Effekte bestätigt werden.

Die Ergebnisse zu den sicherheitsrelevanten Endpunkten bestätigen sich in den Auswertungen der MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52).

Das einzige schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), das unter Blinatumomab signifikant häufiger auftrat, war eine Erkrankung des Nervensystems. Neurologische Ereignisse wie beispielsweise Tremor, Aphasie oder Verwirrtheit, sind bekannte Nebenwirkungen von Blinatumomab, die in der Regel reversibel sind und nach Unterbrechung von Blinatumomab, das eine sehr kurze Halbwertszeit von nur ca. 2 Stunden aufweist, meist rasch abklingen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE gesamt	144 (98,0) [94,15; 99,58]	125 (97,7) [93,30; 99,51]	1,29 [0,25; 6,54]	n. b. ^c	0,003 [-0,03; 0,04]	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	139 (94,6) [89,56; 97,62]	125 (97,7) [93,30; 99,51]	0,44 [0,11; 1,70]	0,97 [0,82; 1,15]	-0,031 [-0,08; 0,01]	0,73
Therapieabbruch aufgrund von UE	14 (9,5) [5,31; 15,46]	5 (3,9) [1,28; 8,88]	2,97 [0,99; 8,88]	n. b.	0,056 [-0,00; 0,11]	n. b.
UE mit Todesfolge	3 (2,0) [0,42; 5,85]	2 (1,6) [0,19; 5,53]	1,41 [0,24; 8,51]	n. b.	0,005 [-0,03; 0,04]	n. b.

Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben.

a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)

b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet.

c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich.

d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich.

alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Step 3-SAS: Step 3-Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus

Datenschnitt: 23.06.2023

Quelle: Anhang 4-G

Tabelle 4-50: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)

Ereignis	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 128) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE CTCAE Grad 1	2 (1,4)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 2	3 (2,0)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 3	10 (6,8)	4 (3,1)
UE CTCAE Grad 4	126 (85,7)	119 (93,0)
UE CTCAE Grad 5	3 (2,0)	2 (1,6)
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 4.0. CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; Step 3-SAS: Step 3-Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G		

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE von besonderem Interesse – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE von besonderem Interesse						
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	23 (15,6) [10,18; 22,55]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	0,173 [-0,011; 0,358]	n. b.
Medikationsfehler	1 (0,7) [0,02; 3,73]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Neurologische Ereignisse	90 (61,2) [52,85; 69,14]	49 (38,3) [29,83; 47,28]	2,60 [1,57; 4,32]	1,65 [1,28; 2,11]	0,229 [0,114; 0,345]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse						
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	6 (4,1) [1,51; 8,67]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Medikationsfehler	1 (0,7) [0,02; 3,73]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Neurologische Ereignisse	42 (28,6) [21,43; 36,60]	14 (10,9) [6,11; 17,67]	2,97 [1,53; 5,76]	2,65 [1,52; 4,62]	0,176 [0,085; 0,267]	< 0,001
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Step 3-SAS: Step 3-Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3-SAS)

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	81 (55,1) [46,7; 63,3]	57 (44,5) [35,8; 53,6]	1,55 [0,96; 2,52]	1,27 [1,00; 1,62]	0,106 [-0,012; 0,224]	0,049
Diarrhö (PT)	49 (33,3) [25,8; 41,6]	30 (23,4) [16,4; 31,7]	1,63 [0,95; 2,78]	1,53 [1,05; 2,25]	0,099 [-0,007; 0,205]	0,029
Übelkeit (PT)	24 (16,3) [10,8; 23,3]	9 (7,0) [3,3; 12,9]	2,53 [1,13; 5,64]	2,28 [1,10; 4,72]	0,093 [0,019; 0,167]	0,027
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	44 (29,9) [22,7; 38,0]	19 (14,8) [9,2; 22,2]	2,42 [1,32; 4,43]	1,99 [1,22; 3,23]	0,151 [0,055; 0,247]	0,005
Fieber (PT)	19 (12,9) [8,0; 19,5]	6 (4,7) [1,7; 9,9]	2,91 [1,12; 7,53]	2,68 [1,11; 6,45]	0,082 [0,017; 0,148]	0,028
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	24 (16,3) [10,8; 23,3]	4 (3,1) [0,9; 7,8]	6,23 [2,07; 18,74]	n. b.	0,132 [0,065; 0,199]	n. b. ^c
Zytokinfreisetzungssyndrom (PT)	23 (15,6) [10,2; 22,6]	0 (0,0) [0,0; 2,8]	n. b.	n. b.	0,156 [0,098; 0,215]	n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	76 (51,7) [43,3; 60,0]	82 (64,1) [55,1; 72,4]	0,61 [0,38; 1,00]	0,78 [0,64; 0,96]	-0,124 [-0,240; -0,008]	0,016
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)	34 (23,1) [16,6; 30,8]	12 (9,4) [4,9; 15,8]	2,94 [1,46; 5,95]	2,52 [1,36; 4,65]	0,138 [0,053; 0,222]	0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	85 (57,8) [49,4; 65,9]	48 (37,5) [29,1; 46,5]	2,25 [1,37; 3,71]	1,55 [1,20; 2,02]	0,203 [0,087; 0,319]	< 0,001
Tremor (PT)	30 (20,4) [14,2; 27,8]	5 (3,9) [1,3; 8,9]	5,96 [2,24; 15,89]	5,20 [2,08; 13,01]	0,165 [0,092; 0,238]	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	27 (18,4) [12,5; 25,6]	7 (5,5) [2,2; 10,9]	3,67 [1,54; 8,75]	n. b.	0,129 [0,055; 0,203]	n. b. ^c

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a,b} [95 %-KI]	RR^{a,b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Gefäßerkrankungen (SOC)	39 (26,5) [19,6; 34,4]	17 (13,3) [7,9; 20,4]	2,39 [1,28; 4,48]	1,98 [1,18; 3,31]	0,132 [0,040; 0,225]	0,010
Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	58 (39,5) [31,5; 47,8]	73 (57,0) [48,0; 65,7]	0,48 [0,30; 0,79]	0,71 [0,55; 0,92]	-0,176 [-0,292; -0,059]	0,008
Untersuchungen (SOC)						
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	74 (50,3) [42,0; 58,7]	81 (63,3) [54,3; 71,6]	0,60 [0,37; 0,98]	0,78 [0,64; 0,96]	-0,129 [-0,246; -0,013]	0,019 ^d
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	33 (22,4) [16,0; 30,1]	13 (10,2) [5,5; 16,7]	2,23 [1,11; 4,46]	2,15 [1,18; 3,92]	0,123 [0,038; 0,208]	0,012
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	13 (8,8) [4,8; 14,7]	2 (1,6) [0,2; 5,5]	6,53 [1,42; 30,02]	n. b.	0,073 [0,022; 0,123]	n. b. ^c
Die in dieser Tabelle verwendeten Analyse-Sets und die entsprechenden Populationen sind in Tabelle 4-19 beschrieben. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Die Anzahl der Strata ist größer als die Anzahl der Ereignisse. Dies führt zu Strata mit einheitlichen Antworten, was dazu führt, dass proc genmod nicht konvergieren kann. Das Ergebnis wird auf n. b. gesetzt. d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; ARR: Absolute Risikoreduktion; CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien für UE; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten; n. b.: Nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; PT: MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term); RR: Relatives Risiko; Step 3-SAS: Step 3-Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

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.

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in 4.3.1.3.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-53 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 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 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Gesamt mortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k. A.: Keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

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 4-55: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
E1910 (NCT02003222)	Ja (37, 38)	Ja (27)	Ja (14)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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 4-56: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-57: 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.		

Nicht zutreffend.

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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-59: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in 4.3.1.3)
<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 4.3.1.3.4.

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 4-61: 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>

Nicht zutreffend.

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 4-62: 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

Nicht zutreffend.

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 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – 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.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.**

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.***

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

4.4.1.1 Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

4.4.1.1.1 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Die Indikationserweiterung für das Hochrisiko-Erstrezidiv der Philadelphia-Chromosom negativ (Ph-) CD19-positiv (CD19+) B-Vorläufer Akute Lymphatische Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie für Kinder von einem Jahr oder älter wurde vom Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) bewertet (2). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Da diese gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellt, wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren auf eine erneute Darstellung verzichtet (2).

4.4.1.1.2 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Indikationserweiterung für die refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL für Kinder von einem Jahr oder älter wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für die pädiatrische rezidierte / refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) bewertet (1). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Aufgrund der Definition jeglichen Rezidivs innerhalb 18 Monaten nach Erstdiagnose als Hochrisiko-Erstrezidiv fallen alle Säuglinge, die ein Rezidiv erleiden, in das Anwendungsgebiet der Hochrisiko-Erstrezidiv Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Es verbleiben somit nur refraktäre Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da die Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellen, wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren auf eine erneute Darstellung verzichtet (1).

4.4.1.2 Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph-CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Evidenzstufe

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ Minimale Resterkrankung (MRD)-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie E1910. Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Die Studie E1910 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie. Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurden anhand des CONSORT überprüft und als hoch eingestuft (Anhang 4-E). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, sodass weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber verblindet waren. Da alle Endpunkte mit objektiven und adäquaten Methoden erhoben und gemäß dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip im Full-Analysis-Set (FAS) ausgewertet wurden, ist trotz fehlender Verblindung nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen. Es liegen auch keine sonstigen Anzeichen für eine Verzerrung der Studienergebnisse vor. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft, die qualitative Ergebnissicherheit ist als hoch einzuschätzen.

Validität der Endpunkte

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im Anwendungsgebiet etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studie E1910 standardisiert mittels adäquater, valider Methoden und Instrumente erhoben wurden. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-22). Bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen (UE) wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse nicht erfasst, ebenso wie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden in Form von Expedited UE erhoben, es bestanden jedoch Unterschiede bei der Definition und Erfassung dieser Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarm, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-6).

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen wird auf Basis der vorliegenden Studie E1910 abgeleitet. Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des

Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studie und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als **Hinweis** einzustufen.

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.

Blinatumomab ist seit 2015 zugelassen und stellt das erste klinisch verfügbare Arzneimittel dar, das sich den Bispezifischen T-Zell-verstärkenden Antikörperkonstrukt (BiTE[®]) Mechanismus zunutze macht. In zahlreichen klinischen Studien hat Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten jeden Alters, vom Säugling bis hin zu sehr alten Patientinnen und Patienten, erhebliche Verbesserungen hinsichtlich der Ansprechrate und des Überlebens sowie eine geringe Toxizität der Behandlung gezeigt, die ggf. auch eine Reduktion der Polychemotherapie ermöglicht (6-13). Des Weiteren ist der Wirkmechanismus von Blinatumomab unabhängig von Krankheitsstatus, Behandlungsphase, Chemotherapie-Regime, Philadelphia-Chromosom-Status und MRD-Status (6-11). Entsprechend ist eine konstant hohe Wirksamkeit bei

Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Charakteristika mit B-Vorläufer ALL zu erwarten, und Blinatumomab wird folgerichtig in aktuellen Leitlinien in zahlreichen Indikationen, wie z. B. für die Konsolidierungstherapie im Rahmen der Primärtherapie und im Rezidiv der ALL, empfohlen (6-10).

Im Vergleich zu den klassischen Chemotherapeutika ist eine Immuntherapie mit Blinatumomab, die in der Regel ambulant durchgeführt werden kann, deutlich besser verträglich (14). Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS, mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität (häufig sich äußernd als Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit). Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. zwei Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung, in der klinischen Praxis in Deutschland, kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese in der Regel rasch abklingen (15, 16). Das überzeugende Sicherheitsprofil von Blinatumomab ist für die betroffenen Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung.

Die Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß wird nachfolgend getrennt für Säuglinge bzw. für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL dargestellt.

4.4.2.1 Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Säuglingen mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL erfolgt unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

Während die meisten Krebsarten ältere Menschen betreffen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (17). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von unter 5 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren liegt (6, 18). Daraus folgen unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens bezüglich der Altersgruppen. Grundsätzlich ist aber, unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten, der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung. Dieser Anspruch wird jedoch, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute noch nur unvollständig eingelöst.

Dies hat gravierende Konsequenzen für die Betroffenen, sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter: kann der Therapieanspruch einer Heilung nicht erfüllt werden, führt die ALL, als akute Leukämieform häufig rasch zum Tode.

Etwa 80 % der Kinder und Jugendlichen, die an einer ALL erkranken, können derzeit nach primärer Therapie geheilt werden, ca. 10 % bis 15 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (19). Säuglinge (Kinder < 1 Jahr) weisen hingegen eine sehr aggressive

Erkrankungsform mit schlechter Prognose auf. Beispielsweise liegt das erkrankungsfreie Überleben nach sechs Jahren bei nur 46 % (12). Insbesondere Säuglinge mit rezidivierter ALL haben eine besonders schlechte Prognose, denn nur ca. 20 % der Kinder überleben (3). Ein letaler Ausgang der Erkrankung in dieser Altersgruppe stellt einen besonders tragischen Verlust dar. Die Lebenserwartung betroffener Kinder reduziert sich schätzungsweise um durchschnittlich 73 Jahre (20).

Von hoher Bedeutung sind darüber hinaus auch Spätfolgen sowohl der Erkrankung als auch der Therapie. Diese sind bei Leukämien im Kindesalter besonders ausgeprägt; infolge der Chemo- oder Radiotherapie können alle Organsystemen von teils schwerwiegenden Langzeitfolgen betroffen sein. Eine mögliche Folge ist das gehäufte Auftreten heterogener Erkrankungen wie z. B. Katarakt, Tinnitus, Polyneuropathie, Eisenüberladung, sexueller Funktionsstörungen oder therapiebedingter Osteonekrosen, die aufgrund ihres Schweregrades bereits in jungen Jahren die Implantation beispielsweise einer Endoprothese des Hüftgelenks erfordern (19, 21). Zudem kann es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Aktivität des täglichen Lebens kommen (49, 50). Das höchste Risiko für die Entwicklung gesundheitlicher Langzeitfolgen besteht dabei für Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Chemo- und Radiotherapie sowie einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) behandelt wurden (21).

Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen. Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (22). Ein Ansatz, der jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden ist. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei 1 % bis 3 % der Kinder zum Tod. Auch eine alloHSZT ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll (23).

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant im Organismus verbleiben, aber weiterhin teilungsfähig sind. Zur Vorbeugung und auch zur Behandlung der Resistenz ist somit ein Wirkmechanismus erforderlich, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Besonders vielversprechend sind hier zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen wirksam werden (6-11).

Die Beschreibung des Zusatznutzens ist nachfolgend getrennt für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der

Konsolidierungstherapie bzw. für Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL dargestellt.

4.4.2.1.1 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

Die Indikationserweiterung für das Hochrisiko-Erstrezidiv der Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie für Kinder von einem Jahr oder älter wurde vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703) bewertet (2). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Da diese gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellt, leitet sich mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren für Säuglinge mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein **erheblicher** Zusatznutzen ab.

4.4.2.1.2 Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Die Indikationserweiterung für die refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL für Kinder von einem Jahr oder älter wurde im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für die pädiatrische rezidierte / refraktäre Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL vom G-BA bereits in einem eigenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) bewertet (1). Im Rahmen der aktuellen Indikationserweiterung wurde basierend auf Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen die Altersgrenze bei Säuglingen auf einen Monat erweitert. Aufgrund der Definition jeglichen Rezidivs innerhalb 18 Monaten nach Erstdiagnose als Hochrisiko-Erstrezidiv fallen alle Säuglinge, die ein Rezidiv erleiden, in das Anwendungsgebiet der Hochrisiko-Erstrezidiv Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Es verbleiben somit nur refraktäre Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da die Daten aus physiologisch-pharmakokinetischen Modellen gemeinsam mit der Evidenz aus den bisherigen Zulassungsstudien keine neue Evidenz im Sinne der Nutzenbewertung darstellen, leitet sich mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren ebenfalls für Säuglinge ab dem vollendeten ersten Lebensmonat mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL – welche äußerst selten auftreten (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) – ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen ab.

4.4.2.2 Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus

Abschnitt 4.3.1.3 unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

Während die meisten Krebsarten bei erwachsenen Patienten die maximale Inzidenz im höheren Lebensalter zeigen und damit auch ein hohes bzw. höheres medianes Erkrankungsalter aufweisen, beträgt das mediane Erkrankungsalter bei der ALL nur 20 Jahre (17). Dieser Median resultiert aus einer Verteilung der Inzidenz, wobei der absolute Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von unter 5 Jahren und der zweite Häufigkeitsgipfel bei über 80 Jahren liegt (6, 18). Hieraus resultieren unterschiedliche Strategien und Ziele des therapeutischen Vorgehens bezüglich der Altersgruppen. Grundsätzlich ist aber der Therapieanspruch eine Heilung der Erkrankung unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten. Dieser Anspruch wird jedoch, trotz bedeutender Fortschritte in der Therapie dieser früher infausten Erkrankung, auch heute nur unvollständig erfüllt.

Dies hat gravierende Konsequenzen für die Betroffenen: Als akute Leukämieform führt die ALL, so keine Heilung erreicht werden kann, häufig rasch zum Tode. Laut Auswertungen des Registers der German Multicenter study group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren nach 3 Jahren 77 %, der Patientinnen und Patienten im Alter von > 55 Jahren nur 36 % (24, 25). In Deutschland werden die verlorenen Lebensjahre aufgrund von ALL bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (20).

Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (26). Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (26). Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen.

Ziel der zeitgemäßen Therapie der ALL ist es, durch frühen Einsatz hochintensiver chemotherapeutischer Induktionsschemata und einer abgestimmten Strategie der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie die malignen Zelllinien komplett zu eliminieren und einer Resistenzentwicklung vorzubeugen (22). Ein Ansatz, der jedoch häufig mit langfristigen Folgen verbunden ist. Das größte Risiko der intensiven Chemotherapie besteht in einer ausgeprägten Myelotoxizität, die zu lebensbedrohlichen Infektionen führen kann. In der Induktions- und Konsolidierungsphase führt diese bei bis zu 10 % der Erwachsenen bzw. bis zu 20 % der älteren Patienten über 70 Jahren zum Tod. Auch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist mit erheblichen Toxizitäts- und behandlungsbedingten Mortalitätsraten von 10 % bis 20 % verbunden. Eine weitere Intensivierung der Chemotherapie ist daher in der Regel nicht möglich bzw. nicht sinnvoll (23).

Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Induktionstherapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant im Organismus verbleiben, aber weiterhin teilungsfähig sind. Dies ist das Resultat primärer oder, unter dem Selektionsdruck der Therapie, durch Mutation erworbener Resistenzmechanismen gegenüber den eingesetzten Chemotherapeutika. Vorbeugung und Behandlung der Resistenz erfordern einen Wirkmechanismus, der sich von dem der eingesetzten zytotoxischen bzw. zytostatischen Chemotherapeutika grundlegend unterscheidet. Besonders vielversprechend sind hier zielgerichtete immuntherapeutische Ansätze wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen wirksam werden (8).

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab für **neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL** sind in Tabelle 4-67 zusammengefasst.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		Erheblicher Zusatznutzen
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	
Morbidity		
RFS		Beträchtlicher Zusatznutzen
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 77,0 [67,8; 83,8] vs. 60,5 [50,1; 69,4]	
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	Hazard Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81] Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
Safety-relevant endpoints		
MRD-negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
Die Analysen des Gesamtüberlebens und des RFS für MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem FAS und für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem Step 3-Analysis-Set. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Tabelle 4-19 beschrieben.		
a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein)		
alloHSZT: Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: Nicht bestimmbar; RFS: Rezidivfreies Überleben; SAS: Safety-Analysis-Set; vs.: Versus		
Quelle: (27)		

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit entsprechend zusammenfassend beschrieben.

Mortalität

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung (6). Die Langzeitüberlebensrate liegt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 55 Jahren bei etwa 60 % bis 70 % (6). Rezidive treten in der Regel bis zu fünf Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, so dass eine Heilung angenommen werden kann. Der Therapieanspruch mit Blinatumomab ist kurativ (6, 10).

In der Studie E1910 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm 82,4 % und liegt damit deutlich über der entsprechenden Rate unter Behandlung mit einer Chemotherapie (62,5 %). Somit ist anzunehmen, dass die Mehrzahl der MRD-negativen Patientinnen und Patienten als geheilt betrachtet werden kann. Das Risiko zu versterben konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; $p = 0,001$). Während des Beobachtungszeitraumes der Studie E1910 verstarben im Blinatumomab-Arm 19 von 112 MRD-negativen Patientinnen und Patienten (17,0 %), und mit 40 von 112 Patientinnen und Patienten (35,7 %) mehr als doppelt so viele im Chemotherapie-Arm. Diese Ergebnisse konnten in der erweiterten Populationsanalyse von MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten bestätigt werden (HR: 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; $p < 0,001$).

Fazit

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer wesentlichen und bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf. Spätestens fünf Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6). Somit zeigt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate für diese Patientinnen und Patienten. Damit besteht ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das Gesamtüberleben in der Nutzenkategorie Mortalität.

Morbidität

In der Studie E1910 wurde der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) zur Erfassung der Morbidität der Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL untersucht. In dem hier vorliegenden, kurativen Therapieansatz werden mögliche Rezidive als von entscheidender Bedeutung für die Betroffenen und somit als patientenrelevant eingestuft.

Rezidive traten unter Blinatumomab + Chemotherapie bei 25 von 112 MRD-negativen Patientinnen und Patienten (22,3 %) auf. Unter Chemotherapie allein erlitten 43 von 112 Patientinnen und Patienten (38,4 %) ein Rezidiv bzw. verstarben. Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88]; $p = 0,006$). Die 5-Jahres-RFS-Rate der MRD-negativen Patientinnen und Patienten betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 77,0 % gegenüber 60,5 % unter Chemotherapie allein. Vergleichbare Ergebnisse werden auch in der erweiterten Populationsanalyse von MRD-

positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; $p = 0,003$) gezeigt.

Fazit

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer deutlichen Verbesserung der rezidivfreien Überlebenszeit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL. Die in dieser Indikation als relevant erachtete Zeitspanne des Rezidivfreien Überlebens von fünf Jahren nach erreichter Remission, um bei Patientinnen und Patienten von einer erfolgreichen **Heilung** auszugehen, wird bei einer Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie signifikant häufiger erreicht als mit Chemotherapie allein. Dies bedeutet eine wesentliche Verbesserung des primären Therapieziels durch die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit die Chance auf Heilung zu erhöhen. Es zeigt sich zusammenfassend für diese gleichgerichteten Effekte ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das RFS in der Nutzenkategorie Morbidität.

Sicherheit

Die Sicherheit von Blinatumomab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL wurde in der Studie E1910 für die Behandlung Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein untersucht.

Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapie-Arm mehr als doppelt so lange (Tabelle 4-22). Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab, in der klinischen Praxis in Deutschland, können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden. Durch die sehr kurze Halbwertszeit des Arzneimittels (ca. zwei Stunden) klingen unerwünschte Wirkungen in der Regel rasch ab (15, 16).

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Studie E1910 wurden hauptsächlich US-amerikanische Patientinnen und Patienten rekrutiert. Für eine Übertragung der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext wurde ein Vergleich der Studienpopulation mit einem entsprechenden Patientenkollektiv aus Deutschland durchgeführt; der Vergleich zeigt sehr homogene Patientencharakteristika (28).

Auch das in Studie E1910 eingesetzte Chemotherapie-Regime entspricht den Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (29). International gibt es zahlreiche unterschiedliche ALL-Therapieprotokolle, die sich u. a. in Details zu

Dosierungen, Anwendungsintervallen und Medikamentenauswahl unterscheiden; keines davon gilt jedoch als überlegen oder als Standard (6, 7, 29).

Zusammenfassend gewährleistet die Studie E1910 entsprechend ihrer Populations- sowie Therapieregimekriterien eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie gegenüber einer alleinigen Konsolidierungskemotherapie zu beurteilen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bei einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit (6). Die verlorenen Lebensjahre werden in Deutschland bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (20).

Mit Blinatumomab ist es möglich, Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (6), sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht.

Die Studie E1910 ist eine randomisierte, kontrolliert Studie (RCT) der Evidenzstufe Ib, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein im Rahmen der Konsolidierungstherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglicht und den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate: 82,4 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 62,5 % unter Chemotherapie allein, Full-Analysis-Set (FAS)); das Sterberisiko wurde um 56 % reduziert.
- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens (5-Jahres-RFS-Rate: 77,0 % vs. 60,5 %, FAS); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung.
- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der Studie E1910 sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als **Hinweis** einzustufen.

Blinatumomab schließt als zielgerichtete Behandlungsoption, die in der Lage ist, das Überleben und die Heilungsrate der Patientinnen und Patienten erheblich zu verbessern und zudem das Rezidivrisiko signifikant zu senken, eine wichtige Lücke im therapeutischen Bedarf.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie einem bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ MRD-negativer B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

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 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich
Säuglinge (Kinder ≥ 1 Monat und < 1 Jahr) mit refraktärer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	Nicht quantifizierbar
Neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ MRD-negativen B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; MRD: Minimale Resterkrankung; Ph-: Philadelphia-Chromosom negativ	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

- 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.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre) (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/> [Abgerufen am: 06.01.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und <18 Jahre) (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/720/> [Abgerufen am: 06.01.2025]
3. Driessen EM, de Lorenzo P, Campbell M, et al. 2016. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia*. 30(5): 1184-1187. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.246>
4. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. 2021. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 325(9): 843-854. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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, MRD-positive Patienten). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 06.01.2025]
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 3.2024. Stand: 20.12.2024. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 13.01.2025]
8. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N, et al. 2024. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Oncol*. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2025. Stand: 16.12.2024. [online] URL:

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
10. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 143(19): 1903-1930. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
 11. Pourhassan H, Agrawal V, Pullarkat V, et al. 2023. Positioning blinatumomab in the frontline of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia treatment. *Front Oncol*. 13: 1237031. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1237031>
 12. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, et al. 2023. Blinatumomab Added to Chemotherapy in Infant Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 388(17): 1572-1581. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214171>
 13. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. 2018. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 131(14): 1522-1531. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>
 14. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. 2024. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 391(4): 320-333. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
 15. Aldoss I, Khaled SK, Budde E, et al. 2019. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 21(1): 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-019-0753-y>
 16. Amgen GmbH 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Abgerufen am: 05.02.2025]
 17. Kraywinkel K, Spix C 2017. Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland. *Der Onkologe*. 23(7): 499-503. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0249-z>
 18. Gökbüget N 2017. Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. *Der Onkologe*. 23(7): 522-531. <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0236-4>
 19. Cario G, Escherich G, Möricke A, et al. 2021. Neue Strategien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 169(1): 20-29. <http://dx.doi.org/10.1007/s00112-020-01082-9>
 20. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, et al. 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 26(11): 1627-1642. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
 21. Oberhoffer FS, Teichert-von Lüttichau I, Langer T, et al. 2024. Erwachsene Pediatric Cancer Survivors: Vom Krebs geheilte Kinder sind später unzureichend versorgt. *Dtsch Arztebl*. 121(8): 510-512.
 22. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2021. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF. Stand: 31.05.2021. [online] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
 23. Cech P, Skórka K, Dziki L, et al. 2024. T-Cell Engagers-The Structure and Functional Principle and Application in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)*. 16(8). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16081580>
 24. Gökbüget N 2022. Outcome of 841 Older Patients (>55 yrs) with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL Negative ALL Prospectively Treated According to Pediatric-Based, Age-Adapted GMALL Protocols. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2022-158934>

25. Gökbuget N, Stelljes M, Viardot A, et al. 2021. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood*. 138(Supplement 1): 362-362. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-146306>
26. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, et al. 2016. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 101(12): 1524-1533. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
27. Amgen Inc. 2023. Clinical Study Report CSR - E1910. Data on file.
28. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2024. Therapieergebnisse bei der ALL des Erwachsenen nach MRD-Ansprechen und Darstellung der Häufigkeiten im GMALL-Register. Data on file.
29. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbuget N, et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. *Blood Cancer Journal*. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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 durch den Beschluss vom 19. September 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.01.2025 B1 in Kraft getreten am 3. Januar 2025. Stand: 03.01.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3689/VerfO_2024-09-19_iK_2025-01-03.pdf [Abgerufen am: 09.01.2025]
31. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 94(4): 451-455.
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: 19.07.2023 [online] URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Abgerufen am: 06.01.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre). Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10243/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). Stand: 03.12.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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 Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). Stand: 14.05.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten) (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429). URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/443/#dossier> [Abgerufen am: 06.01.2025]
37. clinicaltrials.gov 2024. 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.). Stand: 05.12.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003222> [Abgerufen am: 06.01.2025]
38. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) 2024. A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT02003222. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Stand: 15.12.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003222> [Abgerufen am: 06.01.2025]
39. Novartis Pharma GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (Kymriah®) - Modul 4A - Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie. Stand: 12.09.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2567/2018-09-12_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
40. Amgen GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4C - 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 %. Stand: 13.02.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2966/2019-02-13_Modul4C_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
41. Amgen GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4B - 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. Stand: 13.02.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
42. Amgen GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4D - Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 18.01.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2021-01-18_Modul4D_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]

- [ba.de/downloads/92-975-4451/2021-01-18_Modul4D_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4451/2021-01-18_Modul4D_Blinatumomab.pdf) [Abgerufen am: 06.01.2025]
43. Amgen GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 12.06.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12_Modul4A_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
44. Amgen GmbH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 15.12.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1259/2015-12-15_Modul4A_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
45. Amgen GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4E - Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie. Stand: 19.07.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4988/2021_07_19_Modul4E_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 06.01.2025]
46. Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Image Network (ECOG-ACRIN) Cancer Research Group 2023. 16.1.1 Protocol and Amendments. In Amgen Inc. (Hrsg.), Clinical Study Report CSR - E1910. Data on file.
47. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2025. GMALL - Multizentrische Studiengruppe für die akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. URL: <https://www.uct-frankfurt.de/gmall.html> [Abgerufen am: 06.01.2025]
48. Amgen Inc. 2023. Clinical Study Report CSR - E1910; 16.1.9 Documentation of Statistical Methods. Data on file.
49. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, et al. 2015. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum*. 42(2): E91-E101. <http://dx.doi.org/10.1188/15.ONF.E91-E101>
50. Danhauer SC, Russell GB, Tedeschi RG, et al. 2013. A longitudinal investigation of posttraumatic growth in adult patients undergoing treatment for acute leukemia. *J Clin Psychol Med Settings*. 20(1): 13-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s10880-012-9304-5>

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

²¹ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis 13. Dezember 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).mp.	38.518
2	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).mp.	722
3	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	56
4	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).mp.	6.212
5	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ or exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	54.394
6	Philadelphia chromosome negative.af. or exp Philadelphia Chromosome/ or exp Fusion Proteins, bcr-abl/	10.529
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	81.509
8	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp.	1.070
9	(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or "853426-35-4" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538).mp.	44
10	8 or 9	1.097
11	7 and 10	845
12	randomized controlled trial.pt.	628.452
13	randomized.mp.	1.106.884
14	placebo.mp.	262.762
15	12 or 13 or 14	1.180.594
16	11 and 15	47

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1946 bis 13. Dezember 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(acute lymphatic leukaemia or acute lymphatic leukemia).mp.	876
2	(acute lymphocyte leukaemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	105
3	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia).mp.	109.145
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	78.429
5	Philadelphia chromosome negative.af. or Philadelphia 1 chromosome/ or BCR-ABL.mp.	32.639
6	(acute lymphoblastic leukaemia or acute lymphoid leukaemia or acute lymphocytic leukaemia).mp.	8.824
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	136.357
8	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp.	4.283
9	(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or "853426-35-4" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538).mp.	175
10	8 or 9	4.334
11	7 and 10	3.100
12	random*.tw.	2.157.078
13	placebo*.mp.	551.013
14	double-blind*.tw	258.680
15	12 or 13 or 14	2.444.127
16	11 and 15	191

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced)	
Datum der Suche	16.12.2024	
Zeitsegment	1991 bis (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Suche der Intervention in „All Text“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR Blinatumomab OR Blincyto OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538) ^{a,b}	142
2	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1.597
3	MeSH descriptor: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	76
4	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	786
5	(acute* lymph* leuk*em*):ti,ab,kw	4.950
6	((("Philadelphia chromosome" OR Philadelphia OR Ph OR "Ph 1" OR BCR-ABL OR BCR-ABL1) AND negativ*):ti,ab,kw	1.778
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7.347
8	#1 AND #7	135
9	in „trials“ ^a	135
^a „Word variations have been searched“		
^b Suche in „All Text“		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538
Treffer	312 Einträge in 184 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538
Treffer	49

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.12.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538 ^a
Treffer	136
^a Suche in "Other terms"	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund:

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
[001]	Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C , et al. 2021. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> . 325(9): 843-54. https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987	A1
[002]	Gökbuget N, Zugmaier G, Klinger M , et al. 2017. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 102(4): e132-e135. http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.153957	A1
[003]	ClinicalTrials.gov: NCT02393859. 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 [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393859 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[004]	EU-CTR: 2014-002476-92. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Säuglinge mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
clinicaltrials.gov	136	136	0
ICTRP	184	184	0
EU-CTR	49	49	0
Summe	$\Sigma = 369$	$\Sigma = 369$	$\Sigma = 0$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT00274742	ClinicalTrials.gov: NCT00274742. An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 16.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00274742 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[002]	NCT00538096	ClinicalTrials.gov: NCT00538096. A Phase I, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 in Adults With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Not Eligible for Curative Therapy [online]. Stand: 05.09.2008. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00538096 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2008.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[003]	NCT00560794	ClinicalTrials.gov: NCT00560794. Open-label, Multicenter Phase II Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Bispecific T-cell Engager (BiTE®) MT103 in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 26.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560794 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[004]	NCT00676871	ClinicalTrials.gov: NCT00676871. A Phase 1/2, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 In Adults With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Have Residual Disease Following Previous Therapy for CLL [online]. Stand: 05.09.2008. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00676871 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2008.	A1
[005]	NCT01207388	ClinicalTrials.gov: NCT01207388. A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST) [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01207388 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[006]	NCT01209286	ClinicalTrials.gov: NCT01209286. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 06.03.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01209286 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[007]	NCT01371630	ClinicalTrials.gov: NCT01371630. Phase I/II Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-Intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 05.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[008]	NCT01466179	ClinicalTrials.gov: NCT01466179. 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) [online]. Stand: 18.08.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01466179 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[009]	NCT01471782	ClinicalTrials.gov: NCT01471782. A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471782 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A5
[010]	NCT01741792	ClinicalTrials.gov: NCT01741792. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 06.01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01741792 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[011]	NCT01997411	ClinicalTrials.gov: NCT01997411. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes [online]. Stand: 29.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997411 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[012]	NCT02000427	ClinicalTrials.gov: NCT02000427. 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) [online]. Stand: 28.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02000427 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[013]	NCT02003222	ClinicalTrials.gov: NCT02003222. A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 05.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02003222 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[014]	NCT02013167	ClinicalTrials.gov: NCT02013167. 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) [online]. Stand: 05.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[015]	NCT02101853	ClinicalTrials.gov: NCT02101853. Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 13.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02101853 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[016]	NCT02143414	ClinicalTrials.gov: NCT02143414. A Phase II Study of Blinatumomab and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine) for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib, Prednisone and Blinatumomab for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, Relapsed/Refractory Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, and Philadelphia-Chromosome-Like Signature (Ph-Like) ALL With Known or Presumed Activating Dasatinib-Sensitive Mutations or Kinase Fusions (DSMKF) [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02143414 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[017]	NCT02187354	ClinicalTrials.gov: NCT02187354. 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 (ALL) [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02187354 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[018]	NCT02393859	ClinicalTrials.gov: NCT02393859. 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 [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393859 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[019]	NCT02412306	ClinicalTrials.gov: NCT02412306. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. Stand: 12.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02412306 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[020]	NCT02458014	ClinicalTrials.gov: NCT02458014. Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02458014 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[021]	NCT02568553	ClinicalTrials.gov: NCT02568553. A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 05.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02568553 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[022]	NCT02744768	ClinicalTrials.gov: NCT02744768. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 22.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02744768 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[023]	NCT02783651	ClinicalTrials.gov: NCT02783651. An Observational Study of Patients With Philadelphia Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US [online]. Stand: 27.04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02783651 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A5
[024]	NCT02790515	ClinicalTrials.gov: NCT02790515. Provision of TCR $\gamma\delta$ 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 [online]. Stand: 09.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02790515 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[025]	NCT02807883	ClinicalTrials.gov: NCT02807883. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 20.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807883 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[026]	NCT02811679	ClinicalTrials.gov: NCT02811679. A Phase II Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 26.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02811679 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[027]	NCT02844530	ClinicalTrials.gov: NCT02844530. Randomized Phase II Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab Tetraxetan Radioimmunotherapy in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL [online]. Stand: 19.01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02844530 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[028]	NCT02877303	ClinicalTrials.gov: NCT02877303. Phase II Study of the Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab With or Without Inotuzumab Ozogamicin as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[029]	NCT02879695	ClinicalTrials.gov: NCT02879695. A Phase 1 Study of Blinatumomab in Combination With Checkpoint Inhibitor(s) of PD-1 (Nivolumab) or Both PD-1 (Nivolumab) and CTLA-4 (Ipilimumab) in Patients With Poor-Risk, Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 06.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02879695 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[030]	NCT02910063	ClinicalTrials.gov: NCT02910063. A Phase 2/3 Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 13.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910063 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[031]	NCT02961881	ClinicalTrials.gov: NCT02961881. 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 [online]. Stand: 02.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02961881 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[032]	NCT02997761	ClinicalTrials.gov: NCT02997761. A Phase 2 Study of Ibrutinib and Blinatumomab in Relapsed and Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997761 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[033]	NCT03023878	ClinicalTrials.gov: NCT03023878. 20150288 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) [online]. Stand: 14.09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023878 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[034]	NCT03072771	ClinicalTrials.gov: NCT03072771. A Pilot Trial of Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With DLBCL [online]. Stand: 28.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072771 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[035]	NCT03109093	ClinicalTrials.gov: NCT03109093. A Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE [®] Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Blast Successor Trial) [online]. Stand: 21.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109093 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[036]	NCT03114865	ClinicalTrials.gov: NCT03114865. A Phase IB/II Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) as Post-allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) Remission Maintenance [online]. Stand: 28.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03114865 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[037]	NCT03117621	ClinicalTrials.gov: NCT03117621. An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilization, and Treatment Practices [online]. Stand: 29.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117621 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[038]	NCT03117751	ClinicalTrials.gov: NCT03117751. Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[039]	NCT03121534	ClinicalTrials.gov: NCT03121534. A Phase II Study of Ibrutinib, Nivolumab and Blinatumomab in Richter Transformation [online]. Stand: 17.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03121534 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[040]	NCT03147612	ClinicalTrials.gov: NCT03147612. Phase II Study of the Sequential Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Ponatinib Followed by Blinatumomab and Ponatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive And/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03147612 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[041]	NCT03160079	ClinicalTrials.gov: NCT03160079. A Phase I/II Study of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Adults With Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With High Bone Marrow Lymphoblast Percentage [online]. Stand: 24.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03160079 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[042]	NCT03173430	ClinicalTrials.gov: NCT03173430. Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma [online]. Stand: 07.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173430 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[043]	NCT03263572	ClinicalTrials.gov: NCT03263572. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03263572 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[044]	NCT03298412	ClinicalTrials.gov: NCT03298412. 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 Transplantation [online]. Stand: 11.09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298412 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[045]	NCT03318770	ClinicalTrials.gov: NCT03318770. Ancillary Observational Study of Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 12.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03318770 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[046]	NCT03340766	ClinicalTrials.gov: NCT03340766. A Phase 1b Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 17.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03340766 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[047]	NCT03367299	ClinicalTrials.gov: NCT03367299. National Treatment Program With Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 04.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367299 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[048]	NCT03476239	ClinicalTrials.gov: NCT03476239. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03476239 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[049]	NCT03480438	ClinicalTrials.gov: NCT03480438. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. Stand: 22.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03480438 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[050]	NCT03512405	ClinicalTrials.gov: NCT03512405. A Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab in Combination With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03512405 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[051]	NCT03518112	ClinicalTrials.gov: NCT03518112. Phase II Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 04.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518112 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[052]	NCT03523429	ClinicalTrials.gov: NCT03523429. 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 Patients up to 55 Years of Age With High-risk Philadelphia Chromosome-negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) With Good Response (MRD < 0.1%) After Induction Therapy [online]. Stand: 27.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523429 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[053]	NCT03541083	ClinicalTrials.gov: NCT03541083. Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. A Phase II Trial [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03541083 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[054]	NCT03595917	ClinicalTrials.gov: NCT03595917. A Phase 1 Study of ABL001 in Combination With Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Patients With BCR-ABL Positive (BCR-ABL+) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML) [online]. Stand: 05.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[055]	NCT03605589	ClinicalTrials.gov: NCT03605589. A Pilot Study of Blinatumomab in Combination With a PD1 Inhibitor, Pembrolizumab, in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory CD19 Positive B-cell Acute Leukemia or Lymphoma [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605589 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[056]	NCT03628053	ClinicalTrials.gov: NCT03628053. Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab or Inotuzumab for Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Open Label, Multicenter, Phase III Trial [online]. Stand: 09.07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[057]	NCT03643276	ClinicalTrials.gov: NCT03643276. International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017 [online]. Stand: 29.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03643276 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[058]	NCT03709719	ClinicalTrials.gov: NCT03709719. A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of a Blinatumomab Based Consolidation and Maintenance in Patients With High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL). GRAALL-QUEST [online]. Stand: 03.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709719 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[059]	NCT03739814	ClinicalTrials.gov: NCT03739814. A Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin Followed by Blinatumomab for Ph-Negative CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Newly Diagnosed Older Adults or Adults With Relapsed or Refractory Disease [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[060]	NCT03751072	ClinicalTrials.gov: NCT03751072. Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French Compassionate Use Program (ATU) for Adult Patients With B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Refractory, in Relapse, or With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 23.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751072 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[061]	NCT03751709	ClinicalTrials.gov: NCT03751709. IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT: Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy (HMCT) for Relapsed/Refractory CD19+ ALL [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751709 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[062]	NCT03823365	ClinicalTrials.gov: NCT03823365. Immune Reconstitution With Blinatumomab Expanded T-cells (BET) After First-line Treatment With Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab or Bendamustine-Rituximab in CD20+ Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: a Phase I Study [online]. Stand: 23.12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823365 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[063]	NCT03849651	ClinicalTrials.gov: NCT03849651. TCRαβ-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 [online]. Stand: 19.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03849651 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[064]	NCT03914625	ClinicalTrials.gov: NCT03914625. A Phase 3 Trial Investigating Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Standard Risk or Down Syndrome B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and the Treatment of Patients With Localized B-Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy) [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914625 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[065]	NCT03931642	ClinicalTrials.gov: NCT03931642. BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation [online]. Stand: 24.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03931642 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[066]	NCT03982992	ClinicalTrials.gov: NCT03982992. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 12.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03982992 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[067]	NCT04044560	ClinicalTrials.gov: NCT04044560. Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Canadian, Multicentre Trial [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044560 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[068]	NCT04198623	ClinicalTrials.gov: NCT04198623. A Phase II Study, Evaluating the Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions [online]. Stand: 18.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198623 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[069]	NCT04260022	ClinicalTrials.gov: NCT04260022. A Phase Ib Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Orally Administered HQP1351 in Subjects With Refractory Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) [online]. Stand: 28.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04260022 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[070]	NCT04307576	ClinicalTrials.gov: NCT04307576. ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) [online]. Stand: 12.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[071]	NCT04329325	ClinicalTrials.gov: NCT04329325. Phase II Study of Blinatumomab and Concurrent Oral Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as Consolidation and Maintenance Therapy for Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Following Chemotherapy-Sparing Induction [online]. Stand: 24.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04329325 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[072]	NCT04334993	ClinicalTrials.gov: NCT04334993. A Phase 2, Multicenter, Single Arm Trial to Assess the Safety and Efficacy of a Pediatric Approach to for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia With Blinatumomab Therapy for High-risk Patients Prior to Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 07.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04334993 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[073]	NCT04448834	ClinicalTrials.gov: NCT04448834. A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab (Blincyto) and Vincristine Sulfate Liposomal Injection (Marqibo) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Negative CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448834 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[074]	NCT04456959	ClinicalTrials.gov: NCT04456959. A Retrospective Chart Review of UK Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin, a Real World Research Study [online]. Stand: 28.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[075]	NCT04506086	ClinicalTrials.gov: NCT04506086. A Phase 4, Multi-center Open-label Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab Administration in Adult Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Complete Hematologic Remission [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04506086 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[076]	NCT04521231	ClinicalTrials.gov: NCT04521231. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04521231 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[077]	NCT04524455	ClinicalTrials.gov: NCT04524455. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524455 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[078]	NCT04530565	ClinicalTrials.gov: NCT04530565. A Phase III Randomized Trial of Steroids + Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Induction With Chemotherapy or Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults [online]. Stand: 13.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[079]	NCT04546399	ClinicalTrials.gov: NCT04546399. A Phase 2 Study of Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Nivolumab (NSC # 748726), a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged >= 1 to < 31 Years Old With First Relapse [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04546399 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[080]	NCT04554485	ClinicalTrials.gov: NCT04554485. Single Cycle of Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554485 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[081]	NCT04556084	ClinicalTrials.gov: NCT04556084. Blinatumomab Bridging Therapy in High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Study [online]. Stand: 05.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556084 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[082]	NCT04604691	ClinicalTrials.gov: NCT04604691. Blinatumomab for Minimal Residual Disease Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 08.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04604691 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[083]	NCT04688983	ClinicalTrials.gov: NCT04688983. 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 Therapy for Patients Aged 55 Years and Over With Philadelphia Chromosome Positive (Ph+ or BCR-ABL+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 30.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04688983 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[084]	NCT04722848	ClinicalTrials.gov: NCT04722848. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment With Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. Stand: 07.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722848 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[085]	NCT04723342	ClinicalTrials.gov: NCT04723342. Treatment of Children and Adolescents With Primary B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Combination Chemotherapy and Immunotherapy [online]. Stand: 25.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04723342 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[086]	NCT04746209	ClinicalTrials.gov: NCT04746209. Alpha/Beta T-cell and B-cell Depleted Allogeneic Transplantation (IDE 13641) Followed by Blinatumomab Therapy for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study [online]. Stand: 17.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746209 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[087]	NCT04785547	ClinicalTrials.gov: NCT04785547. A Phase II Study of Blincyto in Children With CD19+ Precursor B-lineage ALL and MRD-Positivity Before and/or Following First Allogeneic HSCT [online]. Stand: 16.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785547 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[088]	NCT04827745	ClinicalTrials.gov: NCT04827745. A Multicenter Phase II Study of Blinatumomab for Treatment of Adult Patients With Morphologic Relapsed/Refractory or Measurable Residual Disease (MRD) CD19-Positive Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) [online]. Stand: 02.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827745 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[089]	NCT04872790	ClinicalTrials.gov: NCT04872790. A Dose-Finding Phase Ib Study of the Oral BCL-2 Inhibitor Venetoclax (ABT-199) in Combination With Standard Induction Therapy, Dasatinib, Prednisone, (and Rituximab in CD20+ Patients) in Adult Patients With Newly Diagnosed and Relapsed Philadelphia Chromosome Positive ALL (Ph+ ALL) and Ph+ MPAL [online]. Stand: 04.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872790 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[090]	NCT04994717	ClinicalTrials.gov: NCT04994717. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 05.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994717 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[091]	NCT05029531	ClinicalTrials.gov: NCT05029531. Prospective Single Group Study Combined Immuno-hemotherapy for Patients With B-linear Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed From 0 to 365 Days of Life (ALL-Baby-2021) [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05029531 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[092]	NCT05182385	ClinicalTrials.gov: NCT05182385. An Open Label, Phase I/II Study of Venetoclax in Addition to Blinatumomab Immunotherapy in Adult Patients With Relapsed/Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 22.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182385 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[093]	NCT05192889	ClinicalTrials.gov: NCT05192889. RAVEN: A Phase I/II Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192889 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[094]	NCT05327894	ClinicalTrials.gov: NCT05327894. Interfant-21 International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year with KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia or Mixed Phenotype Acute Leukemia [online]. Stand: 04.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327894 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[095]	NCT05440409	ClinicalTrials.gov: NCT05440409. CAR-Multicenter Analysis (CAR-MA): Retrospective Study to Characterize CAR T-cell Outcomes and Related Toxicities in Children and Young Adults With B-ALL [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440409 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[096]	NCT05519579	ClinicalTrials.gov: NCT05519579. Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519579 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[097]	NCT05557110	ClinicalTrials.gov: NCT05557110. A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557110 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[098]	NCT05559450	ClinicalTrials.gov: NCT05559450. A Multicenter ,Prospective, Randomized Clinical Trial of Blinatumomab As a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in High Risk Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559450 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[099]	NCT05645718	ClinicalTrials.gov: NCT05645718. Phase II Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[100]	NCT05827549	ClinicalTrials.gov: NCT05827549. Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827549 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[101]	NCT05837689	ClinicalTrials.gov: NCT05837689. Minimal Residual Disease Quantification by Next-generation Sequencing in Pediatric B-ALL Children Patients Treated With Blinatumomab Consolidation [online]. Stand: 01.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05837689 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[102]	NCT05848687	ClinicalTrials.gov: NCT05848687. TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II [online]. Stand: 25.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848687 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[103]	NCT05865301	ClinicalTrials.gov: NCT05865301. Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[104]	NCT05931757	ClinicalTrials.gov: NCT05931757. A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia [online]. Stand: 05.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931757 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[105]	NCT06054113	ClinicalTrials.gov: NCT06054113. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054113 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[106]	NCT06061094	ClinicalTrials.gov: NCT06061094. A Multicentre, Randomized Trial in Adults With de Novo Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia to Assess the Efficacy of Ponatinib Versus Imatinib in Combination With Low-intensity Chemotherapy, to Compare End of Therapy With Indication for SCT Versus TKI, Blinatumomab and Chemotherapy in Optimal Responders and to Evaluate Blinatumomab in Suboptimal Responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06061094 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[107]	NCT06063317	ClinicalTrials.gov: NCT06063317. A Phase I, Dose Escalation and Dose Expansion, Safety and Tolerability Study of OnCARlytics (CF33-CD19), Administered Intravenously or Intratumorally in Combination with Blinatumomab in Adults with Advanced or Metastatic Solid Tumors (OASIS) [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06063317 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[108]	NCT06075212	ClinicalTrials.gov: NCT06075212. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment [online]. Stand: 10.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075212 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[109]	NCT06075238	ClinicalTrials.gov: NCT06075238. Blinatumomab Prevents the Recurrence of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation: A Prospective, Singlecentered, Single-arm, Phase II Clinical Study [online]. Stand: 10.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075238 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[110]	NCT06111625	ClinicalTrials.gov: NCT06111625. Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden [online]. Stand: 01.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06111625 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[111]	NCT06124157	ClinicalTrials.gov: NCT06124157. A Randomized International Phase 3 Trial of Imatinib and Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or Philadelphia Chromosome-Like ABL-Class B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06124157 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[112]	NCT06125106	ClinicalTrials.gov: NCT06125106. Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study on Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With MRD Positive CD19+ALL Treated With Conditioning Regimens Containing Blinatumomab [online]. Stand: 09.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125106 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[113]	NCT06220487	ClinicalTrials.gov: NCT06220487. A Single-arm, Open-label Study of Olverembatinib, CD3/CD19 Bispecific T-cell Engager, and Chidamide in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 24.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220487 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[114]	NCT06237192	ClinicalTrials.gov: NCT06237192. Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients [online]. Stand: 01.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237192 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[115]	NCT06250959	ClinicalTrials.gov: NCT06250959. Comparing the Efficacy and Safety of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab Versus hyperCVAD as Induction Therapy for Newly Diagnosed Ph-negative B-ALL: a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06250959 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[116]	NCT06257394	ClinicalTrials.gov: NCT06257394. Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea [online]. Stand: 14.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06257394 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[117]	NCT06287229	ClinicalTrials.gov: NCT06287229. Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto-reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab [online]. Stand: 20.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[118]	NCT06308588	ClinicalTrials.gov: NCT06308588. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 12.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308588 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[119]	NCT06317662	ClinicalTrials.gov: NCT06317662. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Chemotherapy for Infants With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia With Randomization of KMT2A-Rearranged Patients to Addition of Venetoclax [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06317662 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[120]	NCT06339775	ClinicalTrials.gov: NCT06339775. Blinatumomab Sequential Donor Lymphocyte Infusion in Acute B Lymphocytic Leukemia Observation of Therapeutic Effect in Patients With Recurrence After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 01.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06339775 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[121]	NCT06387121	ClinicalTrials.gov: NCT06387121. Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Elderly or Unfit Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study [online]. Stand: 26.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[122]	NCT06393985	ClinicalTrials.gov: NCT06393985. A Multicenter, Prospective, Phase II Study of Decitabine, Venetoclax and Blinatumomab for Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393985 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[123]	NCT06438796	ClinicalTrials.gov: NCT06438796. Efficacy and Safety of Blinatumomab Maintenanceafter Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute B-lymphoblastic Leukemia: a Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438796 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[124]	NCT06481228	ClinicalTrials.gov: NCT06481228. Efficacy and Safety of Molecular Targeted Therapy Combined With Chemotherapy and Sequential CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 20.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[125]	NCT06481241	ClinicalTrials.gov: NCT06481241. Efficacy and Safety of Chemotherapy Combined With CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[126]	NCT06504186	ClinicalTrials.gov: NCT06504186. A Prospective, Single-arm Clinical Study of the Use of Blinatumomab in Patients With NGS-MRD Relapsed B-ALL After Autologous/Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 16.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504186 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[127]	NCT06507514	ClinicalTrials.gov: NCT06507514. Safety and Efficacy of Blinatumomab and Autologous HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507514 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[128]	NCT06533748	ClinicalTrials.gov: NCT06533748. SJALL23H: Combination Antigen-Directed Induction Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 08.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[129]	NCT06554626	ClinicalTrials.gov: NCT06554626. The Regimen of Blinatumomab and Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II, Single Arm and Multicenter Study [online]. Stand: 15.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[130]	NCT06570798	ClinicalTrials.gov: NCT06570798. A Phase 2a, Open Label, Multi Center, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570798 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[131]	NCT06607419	ClinicalTrials.gov: NCT06607419. Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607419 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[132]	NCT06607991	ClinicalTrials.gov: NCT06607991. Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607991 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
clinicaltrials.gov			
[133]	NCT06649006	ClinicalTrials.gov: NCT06649006. A Phase 1b Open-label Study to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649006 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[134]	NCT06649422	ClinicalTrials.gov: NCT06649422. Clinical Study on the Efficacy and Safety of Reduced-Dose Chemotherapy Followed by 14 Days of Blinatumomab in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph-Negative B-ALL: a Prospective, Multicenter, Observational Study [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649422 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[135]	NCT06658938	ClinicalTrials.gov: NCT06658938. A Prospective, Single-arm Clinical Study of Blinatumomab in the Maintenance Treatment of High-risk Patients With Acute B-lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 26.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06658938 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[136]	NCT06684184	ClinicalTrials.gov: NCT06684184. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 12.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684184 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[137]	NCT00538096	ICTRP: NCT00538096. A Phase I, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 in Adults With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Not Eligible for Curative Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538096 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[138]	NCT00676871	ICTRP: NCT00676871. A Phase 1/2, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 In Adults With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Have Residual Disease Following Previous Therapy for CLL [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00676871 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[139]	KCT0005350	ICTRP: KCT0005350. Phase II trial of Rituximab preconditioning for relapsed/refractory Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab [online]. Stand: 07.09.2020. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16205 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[140]	ChiCTR2100053318	ICTRP: ChiCTR2100053318. The research to investigate the efficacy, safety of blinatumomab (14 day) combined with chemotherapy in pediatrics subjects with day46 MRD-positive newly diagnosed B-ALL in intermediate/high-risk groups [online]. Stand: 12.03.2023. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=139390 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[141]	ChiCTR2200062866	ICTRP: ChiCTR2200062866. China Children's Leukemia Group (CCLG)-ALL2018 supplementary study on pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia-Blinatumomab therapy [online]. Stand: 12.04.2023. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=174026 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[142]	CTRI/2023/08/056146	ICTRP: CTRI/2023/08/056146. Implementing Novel Agents and Translating Innovation Globally: A Non- Therapeutic Project to Facilitate Implementation of Novel Therapeutic Agents in Low and Middle-Income Countries with the Blincyto Humanitarian Access Program - INOVATING [online]. Stand: 21.08.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=90451 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[143]	ACTRN12617000084381	ICTRP: ACTRN12617000084381. BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000084381.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[144]	ACTRN12618001734257	ICTRP: ACTRN12618001734257. ALL09 - Phase II Study of Blinatumomab as Induction Therapy in Adolescent and Young Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: 22.04.2024. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12618001734257.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[145]	ACTRN12620000542998	ICTRP: ACTRN12620000542998. 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. A collaborative study of the Interfant network. [online]. Stand: 12.12.2023. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000542998.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[146]	NCT01371630	ICTRP: NCT01371630. Phase I/II Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-Intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 15.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371630 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[147]	NCT02003222	ICTRP: NCT02003222. A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 08.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003222 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[148]	NCT02101853	ICTRP: NCT02101853. Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101853 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[149]	NCT02143414	ICTRP: NCT02143414. A Phase II Study of Blinatumomab and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine) for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib, Prednisone and Blinatumomab for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, Relapsed/Refractory Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, and Philadelphia-Chromosome-Like Signature (Ph-Like) ALL With Known or Presumed Activating Dasatinib-Sensitive Mutations or Kinase Fusions (DSMKF) [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143414 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[150]	NCT02187354	ICTRP: NCT02187354. 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 (ALL) [online]. Stand: 20.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187354 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[151]	NCT02393859	ICTRP: NCT02393859. 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 [online]. Stand: 27.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[152]	NCT02458014	ICTRP: NCT02458014. Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 02.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02458014 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[153]	NCT02568553	ICTRP: NCT02568553. A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568553 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[154]	NCT02790515	ICTRP: NCT02790515. Provision of TCR α 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 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02790515 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[155]	NCT02811679	ICTRP: NCT02811679. A Phase II Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 01.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811679 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[156]	NCT02877303	ICTRP: NCT02877303. Phase II Study of the Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab With or Without Inotuzumab Ozogamicin as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02877303 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[157]	NCT02879695	ICTRP: NCT02879695. A Phase 1 Study of Blinatumomab in Combination With Checkpoint Inhibitor(s) of PD-1 (Nivolumab) or Both PD-1 (Nivolumab) and CTLA-4 (Ipilimumab) in Patients With Poor-Risk, Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879695 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[158]	NCT02997761	ICTRP: NCT02997761. A Phase 2 Study of Ibrutinib and Blinatumomab in Relapsed and Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 10.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997761 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[159]	NCT03072771	ICTRP: NCT03072771. A Pilot Trial of Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With DLBCL [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072771 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[160]	NCT03114865	ICTRP: NCT03114865. A Phase IB/II Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) as Post-allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) Remission Maintenance [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114865 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[161]	NCT03117621	ICTRP: NCT03117621. An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilization, and Treatment Practices [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03117621 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[162]	NCT03117751	ICTRP: NCT03117751. Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03117751 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[163]	NCT03147612	ICTRP: NCT03147612. Phase II Study of the Sequential Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Ponatinib Followed by Blinatumomab and Ponatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive And/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03147612 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[164]	NCT03160079	ICTRP: NCT03160079. A Phase I/II Study of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Adults With Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With High Bone Marrow Lymphoblast Percentage [online]. Stand: 28.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160079 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[165]	NCT03263572	ICTRP: NCT03263572. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03263572 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[166]	NCT03480438	ICTRP: NCT03480438. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03480438 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[167]	NCT03512405	ICTRP: NCT03512405. A Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab in Combination With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512405 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[168]	NCT03595917	ICTRP: NCT03595917. A Phase 1 Study of ABL001 in Combination With Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Patients With BCR-ABL Positive (BCR-ABL+) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML) [online]. Stand: 19.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595917 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[169]	NCT03643276	ICTRP: NCT03643276. International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017 [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643276 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[170]	NCT03739814	ICTRP: NCT03739814. A Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin Followed by Blinatumomab for Ph-Negative CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Newly Diagnosed Older Adults or Adults With Relapsed or Refractory Disease [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739814 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[171]	NCT03751709	ICTRP: NCT03751709. IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT: Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy (HMCT) for Relapsed/Refractory CD19+ ALL [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751709 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[172]	NCT03849651	ICTRP: NCT03849651. TCRAβ-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 [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849651 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[173]	NCT03914625	ICTRP: NCT03914625. A Phase 3 Trial Investigating Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Standard Risk or Down Syndrome B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and the Treatment of Patients With Localized B-Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914625 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[174]	NCT04260022	ICTRP: NCT04260022. A Phase Ib Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Orally Administered HQP1351 in Subjects With Refractory Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260022 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[175]	NCT04329325	ICTRP: NCT04329325. Phase II Study of Blinatumomab and Concurrent Oral Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as Consolidation and Maintenance Therapy for Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Following Chemotherapy-Sparing Induction [online]. Stand: 05.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329325 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[176]	NCT04506086	ICTRP: NCT04506086. A Phase 4, Multi-center Open-label Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab Administration in Adult Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Complete Hematologic Remission [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04506086 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[177]	NCT04530565	ICTRP: NCT04530565. A Phase III Randomized Trial of Steroids + Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Induction With Chemotherapy or Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530565 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[178]	NCT04546399	ICTRP: NCT04546399. A Phase 2 Study of Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Nivolumab (NSC # 748726), a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged >= 1 to < 31 Years Old With First Relapse [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04546399 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[179]	NCT04554485	ICTRP: NCT04554485. Single Cycle of Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554485 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[180]	NCT04722848	ICTRP: NCT04722848. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment With Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. Stand: 19.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722848 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[181]	NCT04785547	ICTRP: NCT04785547. A Phase II Study of Blincyto in Children With CD19+ Precursor B-lineage ALL and MRD-Positivity Before and/or Following First Allogeneic HSCT [online]. Stand: 22.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785547 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[182]	NCT04827745	ICTRP: NCT04827745. A Multicenter Phase II Study of Blinatumomab for Treatment of Adult Patients With Morphologic Relapsed/Refractory or Measurable Residual Disease (MRD) CD19-Positive Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) [online]. Stand: 12.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04827745 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[183]	NCT04872790	ICTRP: NCT04872790. A Dose-Finding Phase Ib Study of the Oral BCL-2 Inhibitor Venetoclax (ABT-199) in Combination With Standard Induction Therapy, Dasatinib, Prednisone, (and Rituximab in CD20+ Patients) in Adult Patients With Newly Diagnosed and Relapsed Philadelphia Chromosome Positive ALL (Ph+ ALL) and Ph+ MPAL [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872790 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[184]	NCT04994717	ICTRP: NCT04994717. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994717 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[185]	NCT05182385	ICTRP: NCT05182385. An Open Label, Phase I/II Study of Venetoclax in Addition to Blinatumomab Immunotherapy in Adult Patients With Relapsed/Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05182385 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[186]	NCT05192889	ICTRP: NCT05192889. RAVEN: A Phase I/II Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05192889 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[187]	NCT05327894	ICTRP: NCT05327894. Interfant-21 International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year with KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia or Mixed Phenotype Acute Leukemia. [online]. Stand: 14.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05327894 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[188]	NCT05519579	ICTRP: NCT05519579. Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519579 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[189]	NCT05557110	ICTRP: NCT05557110. A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05557110 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[190]	NCT05645718	ICTRP: NCT05645718. Phase II Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05645718 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[191]	NCT05827549	ICTRP: NCT05827549. Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05827549 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[192]	NCT05848687	ICTRP: NCT05848687. TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05848687 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[193]	NCT06054113	ICTRP: NCT06054113. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054113 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[194]	NCT06063317	ICTRP: NCT06063317. A Phase I, Dose Escalation and Dose Expansion, Safety and Tolerability Study of OnCARlytics (CF33-CD19), Administered Intravenously or Intratumorally in Combination with Blinatumomab in Adults with Advanced or Metastatic Solid Tumors (OASIS) [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06063317 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[195]	NCT06075212	ICTRP: NCT06075212. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment [online]. Stand: 16.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075212 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[196]	NCT06075238	ICTRP: NCT06075238. Blinatumomab Prevents the Recurrence of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation: A Prospective, Singlecentered, Single-arm, Phase II Clinical Study [online]. Stand: 16.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075238 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[197]	NCT06111625	ICTRP: NCT06111625. Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden [online]. Stand: 06.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06111625 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[198]	NCT06124157	ICTRP: NCT06124157. A Randomized International Phase 3 Trial of Imatinib and Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or Philadelphia Chromosome-Like ABL-Class B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06124157 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[199]	NCT06125106	ICTRP: NCT06125106. Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study on Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With MRD Positive CD19+ALL Treated With Conditioning Regimens Containing Blinatumomab [online]. Stand: 13.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06125106 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[200]	NCT06220487	ICTRP: NCT06220487. A Single-arm, Open-label Study of Olverembatinib, CD3/CD19 Bispecific T-cell Engager, and Chidamide in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06220487 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[201]	NCT06237192	ICTRP: NCT06237192. Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients [online]. Stand: 12.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06237192 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[202]	NCT06250959	ICTRP: NCT06250959. Comparing the Efficacy and Safety of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab Versus hyperCVAD as Induction Therapy for Newly Diagnosed Ph-negative B-ALL: a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06250959 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[203]	NCT06257394	ICTRP: NCT06257394. Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea [online]. Stand: 27.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06257394 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[204]	NCT06287229	ICTRP: NCT06287229. Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto-reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06287229 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[205]	NCT06308588	ICTRP: NCT06308588. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06308588 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[206]	NCT06317662	ICTRP: NCT06317662. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Chemotherapy for Infants With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia With Randomization of KMT2A-Rearranged Patients to Addition of Venetoclax [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06317662 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[207]	NCT06339775	ICTRP: NCT06339775. Blinatumomab Sequential Donor Lymphocyte Infusion in Acute B Lymphocytic Leukemia Observation of Therapeutic Effect in Patients With Recurrence After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06339775 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[208]	NCT06387121	ICTRP: NCT06387121. Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Elderly or Unfit Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06387121 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[209]	NCT06393985	ICTRP: NCT06393985. A Multicenter, Prospective, Phase II Study of Decitabine, Venetoclax and Blinatumomab for Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06393985 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[210]	NCT06438796	ICTRP: NCT06438796. Efficacy and Safety of Blinatumomab Maintenanceafter Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute B-lymphoblastic Leukemia: a Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study [online]. Stand: 10.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06438796 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[211]	NCT06504186	ICTRP: NCT06504186. A Prospective, Single-arm Clinical Study of the Use of Blinatumomab in Patients With NGS-MRD Relapsed B-ALL After Autologous/Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 22.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06504186 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[212]	NCT06507514	ICTRP: NCT06507514. Safety and Efficacy of Blinatumomab and Autologous HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06507514 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[213]	NCT06533748	ICTRP: NCT06533748. SJALL23H: Combination Antigen-Directed Induction Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06533748 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[214]	NCT06554626	ICTRP: NCT06554626. The Regimen of Blinatumomab and Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II, Single Arm and Multicenter Study [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06554626 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[215]	NCT06570798	ICTRP: NCT06570798. A Phase 2a, Open Label, Multi Center, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06570798 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[216]	NCT06607419	ICTRP: NCT06607419. Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06607419 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[217]	NCT06607991	ICTRP: NCT06607991. Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06607991 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[218]	NCT06649006	ICTRP: NCT06649006. A Phase 1b Open-label Study to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06649006 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[219]	NCT06649422	ICTRP: NCT06649422. Clinical Study on the Efficacy and Safety of Reduced-Dose Chemotherapy Followed by 14 Days of Blinatumomab in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph-Negative B-ALL: a Prospective, Multicenter, Observational Study. [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06649422 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[220]	NCT06658938	ICTRP: NCT06658938. A Prospective, Single-arm Clinical Study of Blinatumomab in the Maintenance Treatment of High-risk Patients With Acute B-lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06658938 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[221]	NCT06684184	ICTRP: NCT06684184. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06684184 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[222]	NCT00274742	ICTRP: NCT00274742. An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274742 [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[223]	NCT01997411	ICTRP: NCT01997411. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01997411 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[224]	NCT02412306	ICTRP: NCT02412306. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. Stand: 09.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412306 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[225]	NCT02744768	ICTRP: NCT02744768. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02744768 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[226]	NCT02807883	ICTRP: NCT02807883. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807883 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[227]	NCT02961881	ICTRP: NCT02961881. 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 [online]. Stand: 04.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02961881 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[228]	NCT03121534	ICTRP: NCT03121534. A Phase II Study of Ibrutinib, Nivolumab and Blinatumomab in Richter Transformation [online]. Stand: 27.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03121534 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[229]	NCT03173430	ICTRP: NCT03173430. Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03173430 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[230]	NCT03298412	ICTRP: NCT03298412. 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 Transplantation. [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298412 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[231]	NCT03318770	ICTRP: NCT03318770. Ancillary Observational Study of Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318770 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[232]	NCT03340766	ICTRP: NCT03340766. A Phase 1b Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 30.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[233]	NCT03367299	ICTRP: NCT03367299. National Treatment Program With Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 17.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367299 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[234]	NCT03476239	ICTRP: NCT03476239. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 13.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03476239 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[235]	NCT03518112	ICTRP: NCT03518112. Phase II Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518112 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[236]	NCT03523429	ICTRP: NCT03523429. 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 Patients up to 55 Years of Age With High-risk Philadelphia Chromosome-negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) With Good Response (MRD < 0.1%) After Induction Therapy [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523429 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[237]	NCT03605589	ICTRP: NCT03605589. A Pilot Study of Blinatumomab in Combination With a PD1 Inhibitor, Pembrolizumab, in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory CD19 Positive B-cell Acute Leukemia or Lymphoma [online]. Stand: 12.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03605589 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[238]	NCT03628053	ICTRP: NCT03628053. Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab or Inotuzumab for Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Open Label, Multicenter, Phase III Trial [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[239]	NCT03709719	ICTRP: NCT03709719. A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of a Blinatumomab Based Consolidation and Maintenance in Patients With High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL). GRAALL-QUEST [online]. Stand: 10.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709719 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[240]	NCT03751072	ICTRP: NCT03751072. Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French Compassionate Use Program (ATU) for Adult Patients With B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Refractory, in Relapse, or With Positive Minimal Residual Disease. [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751072 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[241]	NCT03823365	ICTRP: NCT03823365. Immune Reconstitution With Blinatumomab Expanded T-cells (BET) After First-line Treatment With Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab or Bendamustine-Rituximab in CD20+ Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: a Phase I Study [online]. Stand: 04.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823365 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[242]	NCT03931642	ICTRP: NCT03931642. BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation [online]. Stand: 05.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03931642 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[243]	NCT04044560	ICTRP: NCT04044560. Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Canadian, Multicentre Trial [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04044560 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[244]	NCT04334993	ICTRP: NCT04334993. A Phase 2, Multicenter, Single Arm Trial to Assess the Safety and Efficacy of a Pediatric Approach to for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia With Blinatumomab Therapy for High-risk Patients Prior to Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334993 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[245]	NCT04448834	ICTRP: NCT04448834. A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab (Blinicyto) and Vincristine Sulfate Liposomal Injection (Marqibo) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Negative CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 01.11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448834 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[246]	NCT04524455	ICTRP: NCT04524455. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 06.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524455 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[247]	NCT04556084	ICTRP: NCT04556084. Blinatumomab Bridging Therapy in High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Study [online]. Stand: 19.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556084 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[248]	NCT04604691	ICTRP: NCT04604691. Blinatumomab for Minimal Residual Disease Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04604691 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[249]	NCT04723342	ICTRP: NCT04723342. Treatment of Children and Adolescents With Primary B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Combination Chemotherapy and Immunotherapy [online]. Stand: 01.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723342 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[250]	NCT04746209	ICTRP: NCT04746209. Alpha/Beta T-cell and B-cell Depleted Allogeneic Transplantation (IDE 13641) Followed by Blinatumomab Therapy for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study [online]. Stand: 20.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04746209 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[251]	NCT05241535	ICTRP: NCT05241535. A Phase 1, Randomized, Partial Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Three-way Crossover Study to Evaluate the Effect of MT-7117 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects [online]. Stand: 22.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05241535 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[252]	NCT05559450	ICTRP: NCT05559450. A Multicenter ,Prospective, Randomized Clinical Trial of Blinatumomab As a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in High Risk Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 10.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559450 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[253]	NCT05931757	ICTRP: NCT05931757. A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia [online]. Stand: 10.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05931757 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[254]	KCT0006135	ICTRP: KCT0006135. Blinatumomab for minimal residual disease before hematopoietic stem cell transplantation in pediatric B-cell precursor [online]. Stand: 30.08.2021. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=20205 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[255]	KCT0009806	ICTRP: KCT0009806. Blinatumomab for minimal residual disease before hematopoietic stem cell transplantation with pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [online]. Stand: 14.11.2024. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28147 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[256]	KCT0008729	ICTRP: KCT0008729. Evaluation of treatment efficacy according to risk group in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia [online]. Stand: 14.11.2024. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28417 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[257]	CTIS2022-501050-11-01	ICTRP: CTIS2022-501050-11-01. ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501050-11-01 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[258]	CTIS2023-508968-30-00	ICTRP: CTIS2023-508968-30-00. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. ALL2820 - ALL2820 [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508968-30-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[259]	CTIS2023-509856-32-00	ICTRP: CTIS2023-509856-32-00. AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia - AIEOP-BFM_ALL_2017 [online]. Stand: 22.07.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509856-32-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[260]	CTIS2024-511050-44-00	ICTRP: CTIS2024-511050-44-00. HOVON 146 ALL: Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial. - HOVON 146 ALL [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511050-44-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[261]	CTIS2024-511437-35-00	ICTRP: CTIS2024-511437-35-00. GRAALL 2024 - A 3-cohort Randomized Study evaluating the role of New Immunotherapeutic Agents and of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Frontline Therapy of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511437-35-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[262]	CTIS2024-512657-24-00	ICTRP: CTIS2024-512657-24-00. ALL SCTped 2012 FORUM - Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia - ALL SCTped FORUM [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512657-24-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[263]	CTIS2024-517253-27-00	ICTRP: CTIS2024-517253-27-00. Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group. - AIEOP-BFM 2017POLAND [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517253-27-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[264]	CTIS2024-517959-12-00	ICTRP: CTIS2024-517959-12-00. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) - GMALL-BLIVEN [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[265]	CTIS2024-517966-40-00	ICTRP: CTIS2024-517966-40-00. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517966-40-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[266]	JPRN-jRCT2031230003	ICTRP: JPRN-jRCT2031230003. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230003 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[267]	JPRN-jRCT2031230581	ICTRP: JPRN-jRCT2031230581. An open-label, randomized, phase 2, two-arm study to investigate efficacy and safety of consolidation therapy augmented blinatumomab compared with standard consolidation in children and adolescents aged 0-24 years with front-line intermediate risk B-cell acute lymphoblastic leukemia - BLIN-B-ALL [online]. Stand: 23.04.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230581 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[268]	JPRN-jRCT2051210174	ICTRP: JPRN-jRCT2051210174. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051210174 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[269]	JPRN-jRCTs041210040	ICTRP: JPRN-jRCTs041210040. A multicenter phase III study in children, adolescent and young adult, and adults with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia - JPLSG-ALL-B19 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210040 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[270]	JPRN-jRCTs041210107	ICTRP: JPRN-jRCTs041210107. The phase II clinical trial of the novel induction therapy by low-dose cytarabine and blinatumomab for relapse/refractory ALL and investigational biological studies - JPLSG-ALL-R19-BLIN [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210107 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[271]	JPRN-jRCTs041210154	ICTRP: JPRN-jRCTs041210154. A multicenter non-blinded non-controlled trial to assess the safety and efficacy of post-hematopoietic cell transplantation maintenance therapy by blinatumomab for relapsed/refractory CD19 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1-2 study - JPLSG-SCT-ALL-BLIN21 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210154 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[272]	JPRN-jRCTs051230126	ICTRP: JPRN-jRCTs051230126. International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia - Interfant-21 [online]. Stand: 22.01.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051230126 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[273]	JPRN-jRCTs071220071	ICTRP: JPRN-jRCTs071220071. Treatment protocol for adult acute lymphoblastic leukemia (-ALL/MRD2023-) - JSCT ALL/MRD2023 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071220071 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[274]	NL-OMON24025	ICTRP: NL-OMON24025. 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. A collaborative study of the Interfant network [online]. Stand: 11.06.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24025 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[275]	NL-OMON53323	ICTRP: NL-OMON53323. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) - 20190360 - Golden Gate Study [online]. Stand: 16.09.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53323 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[276]	NL-OMON55298	ICTRP: NL-OMON55298. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - 20190117 (Blinatumomab + AMG404 combination) [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/55298 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[277]	ChiCTR2200064906	ICTRP: ChiCTR2200064906. Chinese children's oncology cooperative group infant acute lymphocyte leukemia or mixed phenotype leukemia-2022 cooperative group protocol (CCCG-iALL/MPAL-2022) [online]. Stand: 15.05.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=182684 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[278]	ChiCTR2300072593	ICTRP: ChiCTR2300072593. Efficacy and safety of one cycle Blinatumomab treatment in adult patients with MRD-positive or relapsed and refractory acute B lymphoblastic leukemia: a single-arm, open-label, prospective clinical study [online]. Stand: 26.06.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=199579 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[279]	ChiCTR2300075198	ICTRP: ChiCTR2300075198. A real-world study of the use of blinatumomab bridging maintenance therapy after chemotherapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in children with intermediate risk [online]. Stand: 04.09.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203234 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[280]	ChiCTR2300075199	ICTRP: ChiCTR2300075199. A real-world study of the use of blinatumomab in children with high-risk B-cell lymphocytic leukemia [online]. Stand: 04.09.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203235 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[281]	ChiCTR2400083570	ICTRP: ChiCTR2400083570. China Children's Leukemia Group (CCLG)-ALL2018 supplementary study on pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia-Blinatumomab therapy [online]. Stand: 29.04.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=223983 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[282]	ChiCTR2400083604	ICTRP: ChiCTR2400083604. A study to evaluate the clinical efficacy of chemotherapy combined with bispecific antibodies in the treatment of pediatric B-cell acute leukemia with high risk of relapse [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=228966 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[283]	ChiCTR2400093064	ICTRP: ChiCTR2400093064. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=250531 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[284]	EUCTR2006-006520-19-DE	ICTRP: EUCTR2006-006520-19-DE. 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 positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) - MT103-202 [online]. Stand: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[285]	EUCTR2009-015989-62-DE	ICTRP: EUCTR2009-015989-62-DE. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - MT103-206 [online]. Stand: 21.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A1
[286]	EUCTR2010-018314-75-ES	ICTRP: EUCTR2010-018314-75-ES. Estudio multicéntrico confirmatorio de brazo único para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE® conocido como blinatumomab en pacientes adultos con enfermedad mínima residual (EMR) de leucemia linfoblástica aguda de precursores B (A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia) - MT103-203 [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A6
[287]	EUCTR2010-018314-75-DE	ICTRP: EUCTR2010-018314-75-DE. A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia - BLAST MT103-203 [online]. Stand: 24.01.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[288]	EUCTR2010-024264-18-DE	ICTRP: EUCTR2010-024264-18-DE. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 05.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A5
[289]	EUCTR2011-002257-61-DE	ICTRP: EUCTR2011-002257-61-DE. 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) [online]. Stand: 03.04.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61 [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[290]	EUCTR2011-005781-38-DE	ICTRP: EUCTR2011-005781-38-DE. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 12.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[291]	EUCTR2012-003032-22-AT	ICTRP: EUCTR2012-003032-22-AT. Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM - ALL SCT ped FORUM [online]. Stand: 11.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[292]	EUCTR2013-000536-10-IT	ICTRP: EUCTR2013-000536-10-IT. 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) - TOWER Study [online]. Stand: 19.02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[293]	EUCTR2013-000706-36-IT	ICTRP: EUCTR2013-000706-36-IT. 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) - Alcantara Study [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[294]	EUCTR2014-002146-44-BE	ICTRP: EUCTR2014-002146-44-BE. Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014 - GRAALL-2014 [online]. Stand: 21.05.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[295]	EUCTR2015-000733-76-DE	ICTRP: EUCTR2015-000733-76-DE. A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE [®] antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial) [online]. Stand: 26.09.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[296]	EUCTR2016-001083-11-IT	ICTRP: EUCTR2016-001083-11-IT. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab - LAL 2116 [online]. Stand: 11.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[297]	EUCTR2016-002044-16-GB	ICTRP: EUCTR2016-002044-16-GB. 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 [online]. Stand: 20.07.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[298]	EUCTR2016-002190-35-ES	ICTRP: EUCTR2016-002190-35-ES. 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) [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[299]	EUCTR2016-002372-27-HU	ICTRP: EUCTR2016-002372-27-HU. Administration of blinatumomab to one pediatric patient [online]. Stand: 13.06.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[300]	EUCTR2016-003255-30-GR	ICTRP: EUCTR2016-003255-30-GR. 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 Transplantation [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[301]	EUCTR2016-004674-17-NL	ICTRP: EUCTR2016-004674-17-NL. 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. A collaborative study of the Interfant network. [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A6
[302]	EUCTR2016-004674-17-AT	ICTRP: EUCTR2016-004674-17-AT. 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. A collaborative study of the Interfant network. [online]. Stand: 21.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[303]	EUCTR2016-004877-42-ES	ICTRP: EUCTR2016-004877-42-ES. 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 patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[304]	EUCTR2017-000766-30-NL	ICTRP: EUCTR2017-000766-30-NL. Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial. [online]. Stand: 02.08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[305]	EUCTR2017-002314-31-DE	ICTRP: EUCTR2017-002314-31-DE. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation - DLI-TARGET [online]. Stand: 20.07.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[306]	EUCTR2017-002853-13-DE	ICTRP: EUCTR2017-002853-13-DE. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) - EWALL-BOLD [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[307]	EUCTR2017-004577-14-CZ	ICTRP: EUCTR2017-004577-14-CZ. Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. - Blina-CELL [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[308]	EUCTR2018-001795-38-FI	ICTRP: EUCTR2018-001795-38-FI. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A6
[309]	EUCTR2018-001795-38-DE	ICTRP: EUCTR2018-001795-38-DE. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[310]	EUCTR2018-003350-25-GB	ICTRP: EUCTR2018-003350-25-GB. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) - EWALL-Ph-03 [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[311]	EUCTR2018-003350-25-FR	ICTRP: EUCTR2018-003350-25-FR. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) - EWALL-Ph-03 [online]. Stand: 05.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A6
[312]	EUCTR2018-003483-32-FR	ICTRP: EUCTR2018-003483-32-FR. BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation. - FILOCLL13-BLINART [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[313]	EUCTR2019-001575-37-DE	ICTRP: EUCTR2019-001575-37-DE. Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311 [online]. Stand: 03.11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[314]	EUCTR2019-001575-37-IT	ICTRP: EUCTR2019-001575-37-IT. Long-term follow-up of adult Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia relapsed refractory patients enrolled in Study 00103311 - NA [online]. Stand: 21.07.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A6
[315]	EUCTR2019-004780-52-DE	ICTRP: EUCTR2019-004780-52-DE. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 26.02.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004780-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[316]	EUCTR2020-002820-35-DE	ICTRP: EUCTR2020-002820-35-DE. A Phase 1b/2, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of KRT-232 in Patients with p53 Wild Type (p53WT) Merkel Cell Carcinoma (MCC) Who Have Failed Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy, or in Combination with Avelumab in MCC Patients who are Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Treatment Naïve [online]. Stand: 30.10.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002820-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[317]	EUCTR2020-006048-15-IT	ICTRP: EUCTR2020-006048-15-IT. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. - ALL2820 [online]. Stand: 03.12.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006048-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[318]	EUCTR2021-001384-25-DE	ICTRP: EUCTR2021-001384-25-DE. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[319]	EUCTR2022-000760-21-DE	ICTRP: EUCTR2022-000760-21-DE. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000760-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[320]	ISRCTN52962455	ICTRP: ISRCTN52962455. Blinatumomab in molecular relapse of AML with a t(8;21) translocation [online]. Stand: 24.06.2024. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN52962455 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[321]	EUCTR2006-006520-19	EU-CTR: 2006-006520-19. 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 positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[322]	EUCTR2009-015989-62	EU-CTR: 2009-015989-62. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[323]	EUCTR2010-018314-75	EU-CTR: 2010-018314-75. A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE [®] antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[324]	EUCTR2010-024264-18	EU-CTR: 2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE [®] Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[325]	EUCTR2011-002257-61	EU-CTR: 2011-002257-61. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[326]	EUCTR2011-005781-38	EU-CTR: 2011-005781-38. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[327]	EUCTR2012-003032-22	EU-CTR: 2012-003032-22. Allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[328]	EUCTR2013-000536-10	EU-CTR: 2013-000536-10. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[329]	EUCTR2013-000706-36	EU-CTR: 2013-000706-36. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[330]	EUCTR2014-001633-84	EU-CTR: 2014-001633-84. 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 Lymphoblastic Leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[331]	EUCTR2014-001700-21	EU-CTR: 2014-001700-21. 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 (ALL) (Rialto Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[332]	EUCTR2014-002146-44	EU-CTR: 2014-002146-44. Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[333]	EUCTR2014-002476-92	EU-CTR: 2014-002476-92. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[334]	EUCTR2015-000733-76	EU-CTR: 2015-000733-76. A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[335]	EUCTR2015-003252-40	EU-CTR: 2015-003252-40. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003252-40 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[336]	EUCTR2015-005009-35	EU-CTR: 2015-005009-35. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[337]	EUCTR2015-005010-30	EU-CTR: 2015-005010-30. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[338]	EUCTR2016-000227-71	EU-CTR: 2016-000227-71. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[339]	EUCTR2016-001083-11	EU-CTR: 2016-001083-11. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[340]	EUCTR2016-001935-12	EU-CTR: 2016-001935-12. AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[341]	EUCTR2016-001991-31	EU-CTR: 2016-001991-31. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[342]	EUCTR2016-002044-16	EU-CTR: 2016-002044-16. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[343]	EUCTR2016-002190-35	EU-CTR: 2016-002190-35. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[344]	EUCTR2016-002372-27	EU-CTR: 2016-002372-27. Administration of blinatumomab to one pediatric patient [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[345]	EUCTR2016-003255-30	EU-CTR: 2016-003255-30. 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 Transplantation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[346]	EUCTR2016-004674-17	EU-CTR: 2016-004674-17. 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. A collaborative study of the Interfant network [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[347]	EUCTR2016-004877-42	EU-CTR: 2016-004877-42. 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 patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[348]	EUCTR2016-004942-27	EU-CTR: 2016-004942-27. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[349]	EUCTR2017-000766-30	EU-CTR: 2017-000766-30. Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[350]	EUCTR2017-002314-31	EU-CTR: 2017-002314-31. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[351]	EUCTR2017-002853-13	EU-CTR: 2017-002853-13. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[352]	EUCTR2017-003778-15	EU-CTR: 2017-003778-15. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[353]	EUCTR2017-004251-23	EU-CTR: 2017-004251-23. National Treatment Program with Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004251-23 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[354]	EUCTR2017-004577-14	EU-CTR: 2017-004577-14. Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[355]	EUCTR2018-001795-38	EU-CTR: 2018-001795-38. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[356]	EUCTR2018-003350-25	EU-CTR: 2018-003350-25. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[357]	EUCTR2018-003483-32	EU-CTR: 2018-003483-32. BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[358]	EUCTR2019-001575-37	EU-CTR: 2019-001575-37. Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[359]	EUCTR2019-001947-28	EU-CTR: 2019-001947-28. A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[360]	EUCTR2019-004780-52	EU-CTR: 2019-004780-52. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004780-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[361]	EUCTR2020-004498-29	EU-CTR: 2020-004498-29. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004498-29 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[362]	EUCTR2020-005017-41	EU-CTR: 2020-005017-41. AIEOP-BFM 2017 POLAND - Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005017-41 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[363]	EUCTR2020-006048-15	EU-CTR: 2020-006048-15. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006048-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[364]	EUCTR2021-000213-16	EU-CTR: 2021-000213-16. International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000213-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[365]	EUCTR2021-000677-89	EU-CTR: 2021-000677-89. Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[366]	EUCTR2021-001384-25	EU-CTR: 2021-001384-25. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[367]	EUCTR2021-006495-16	EU-CTR: 2021-006495-16. Immunogenicity and safety of Sotrovimab (Vir 7831) IV as primary prophylaxis in anti-SARS-CoV-2 vaccine non responders [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006495-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[368]	EUCTR2022-000760-21	EU-CTR: 2022-000760-21. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000760-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[369]	EUCTR2022-001101-52	EU-CTR: 2022-001101-52. Phase 2 study of the infusion of autologous, differentiated, peripheral blood T-cells expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) coupled with 4-1BB and CD3z co-stimulatory regions (ARI-0001 cells) in children and adolescents (from 0 to 18 years) with CD19+ acute lymphoblastic leukaemia resistant or refractory to treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001101-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
clinicaltrials.gov	136	135	1
ICTRP	184	183	1
EU-CTR	49	49	0
Summe	$\Sigma = 369$	$\Sigma = 367$	$\Sigma = 2$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschluss- grund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT00274742	ClinicalTrials.gov: NCT00274742. An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 16.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00274742 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[002]	NCT00538096	ClinicalTrials.gov: NCT00538096. A Phase I, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 in Adults With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Not Eligible for Curative Therapy [online]. Stand: 05.09.2008. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00538096 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2008.	A1
[003]	NCT00560794	ClinicalTrials.gov: NCT00560794. Open-label, Multicenter Phase II Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the Bispecific T-cell Engager (BiTE [®]) MT103 in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 26.01.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00560794 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[004]	NCT00676871	ClinicalTrials.gov: NCT00676871. A Phase 1/2, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 In Adults With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Have Residual Disease Following Previous Therapy for CLL [online]. Stand: 05.09.2008. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00676871 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2008.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[005]	NCT01207388	ClinicalTrials.gov: NCT01207388. A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST) [online]. Stand: 10.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01207388 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[006]	NCT01209286	ClinicalTrials.gov: NCT01209286. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 06.03.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01209286 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[007]	NCT01371630	ClinicalTrials.gov: NCT01371630. Phase I/II Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-Intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 05.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01371630 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[008]	NCT01466179	ClinicalTrials.gov: NCT01466179. 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) [online]. Stand: 18.08.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01466179 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[009]	NCT01471782	ClinicalTrials.gov: NCT01471782. A Single-Arm Multicenter Phase II Study Preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01471782 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[010]	NCT01741792	ClinicalTrials.gov: NCT01741792. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 06.01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01741792 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[011]	NCT01997411	ClinicalTrials.gov: NCT01997411. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes [online]. Stand: 29.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997411 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[012]	NCT02000427	ClinicalTrials.gov: NCT02000427. 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) [online]. Stand: 28.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02000427 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[013]	NCT02013167	ClinicalTrials.gov: NCT02013167. 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) [online]. Stand: 05.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[014]	NCT02101853	ClinicalTrials.gov: NCT02101853. Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 13.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02101853 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[015]	NCT02143414	ClinicalTrials.gov: NCT02143414. A Phase II Study of Blinatumomab and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine) for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib, Prednisone and Blinatumomab for Patients ≥ 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, Relapsed/Refractory Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, and Philadelphia-Chromosome-Like Signature (Ph-Like) ALL With Known or Presumed Activating Dasatinib-Sensitive Mutations or Kinase Fusions (DSMKF) [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02143414 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[016]	NCT02187354	ClinicalTrials.gov: NCT02187354. 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 (ALL) [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02187354 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[017]	NCT02393859	ClinicalTrials.gov: NCT02393859. 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 [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393859 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[018]	NCT02412306	ClinicalTrials.gov: NCT02412306. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. Stand: 12.12.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02412306 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[019]	NCT02458014	ClinicalTrials.gov: NCT02458014. Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 21.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02458014 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[020]	NCT02568553	ClinicalTrials.gov: NCT02568553. A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 05.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02568553 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[021]	NCT02744768	ClinicalTrials.gov: NCT02744768. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 22.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02744768 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[022]	NCT02783651	ClinicalTrials.gov: NCT02783651. An Observational Study of Patients With Philadelphia Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US [online]. Stand: 27.04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02783651 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A5
[023]	NCT02790515	ClinicalTrials.gov: NCT02790515. Provision of TCRγδ 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 [online]. Stand: 09.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02790515 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[024]	NCT02807883	ClinicalTrials.gov: NCT02807883. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 20.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02807883 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[025]	NCT02811679	ClinicalTrials.gov: NCT02811679. A Phase II Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 26.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02811679 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[026]	NCT02844530	ClinicalTrials.gov: NCT02844530. Randomized Phase II Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab Tetraxetan Radioimmunotherapy in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL [online]. Stand: 19.01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02844530 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[027]	NCT02877303	ClinicalTrials.gov: NCT02877303. Phase II Study of the Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab With or Without Inotuzumab Ozogamicin as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02877303 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[028]	NCT02879695	ClinicalTrials.gov: NCT02879695. A Phase 1 Study of Blinatumomab in Combination With Checkpoint Inhibitor(s) of PD-1 (Nivolumab) or Both PD-1 (Nivolumab) and CTLA-4 (Ipilimumab) in Patients With Poor-Risk, Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 06.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02879695 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[029]	NCT02910063	ClinicalTrials.gov: NCT02910063. A Phase 2/3 Multi-center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 13.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910063 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[030]	NCT02961881	ClinicalTrials.gov: NCT02961881. 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 [online]. Stand: 02.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02961881 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[031]	NCT02997761	ClinicalTrials.gov: NCT02997761. A Phase 2 Study of Ibrutinib and Blinatumomab in Relapsed and Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997761 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[032]	NCT03023878	ClinicalTrials.gov: NCT03023878. 20150288 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) [online]. Stand: 14.09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03023878 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[033]	NCT03072771	ClinicalTrials.gov: NCT03072771. A Pilot Trial of Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With DLBCL [online]. Stand: 28.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072771 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[034]	NCT03109093	ClinicalTrials.gov: NCT03109093. A Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Blast Successor Trial) [online]. Stand: 21.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109093 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[035]	NCT03114865	ClinicalTrials.gov: NCT03114865. A Phase IB/II Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) as Post-allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) Remission Maintenance [online]. Stand: 28.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03114865 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[036]	NCT03117621	ClinicalTrials.gov: NCT03117621. An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilization, and Treatment Practices [online]. Stand: 29.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117621 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[037]	NCT03117751	ClinicalTrials.gov: NCT03117751. Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03117751 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[038]	NCT03121534	ClinicalTrials.gov: NCT03121534. A Phase II Study of Ibrutinib, Nivolumab and Blinatumomab in Richter Transformation [online]. Stand: 17.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03121534 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[039]	NCT03147612	ClinicalTrials.gov: NCT03147612. Phase II Study of the Sequential Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Ponatinib Followed by Blinatumomab and Ponatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive And/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03147612 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[040]	NCT03160079	ClinicalTrials.gov: NCT03160079. A Phase I/II Study of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Adults With Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With High Bone Marrow Lymphoblast Percentage [online]. Stand: 24.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03160079 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[041]	NCT03173430	ClinicalTrials.gov: NCT03173430. Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma [online]. Stand: 07.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03173430 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[042]	NCT03263572	ClinicalTrials.gov: NCT03263572. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03263572 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[043]	NCT03298412	ClinicalTrials.gov: NCT03298412. 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 Transplantation [online]. Stand: 11.09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298412 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[044]	NCT03318770	ClinicalTrials.gov: NCT03318770. Ancillary Observational Study of Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 12.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03318770 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[045]	NCT03340766	ClinicalTrials.gov: NCT03340766. A Phase 1b Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 17.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03340766 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[046]	NCT03367299	ClinicalTrials.gov: NCT03367299. National Treatment Program With Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 04.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367299 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[047]	NCT03476239	ClinicalTrials.gov: NCT03476239. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03476239 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[048]	NCT03480438	ClinicalTrials.gov: NCT03480438. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. Stand: 22.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03480438 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[049]	NCT03512405	ClinicalTrials.gov: NCT03512405. A Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab in Combination With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03512405 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[050]	NCT03518112	ClinicalTrials.gov: NCT03518112. Phase II Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 04.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518112 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[051]	NCT03523429	ClinicalTrials.gov: NCT03523429. 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 Patients up to 55 Years of Age With High-risk Philadelphia Chromosome-negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) With Good Response (MRD < 0.1%) After Induction Therapy [online]. Stand: 27.07.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03523429 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[052]	NCT03541083	ClinicalTrials.gov: NCT03541083. Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. A Phase II Trial [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03541083 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[053]	NCT03595917	ClinicalTrials.gov: NCT03595917. A Phase 1 Study of ABL001 in Combination With Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Patients With BCR-ABL Positive (BCR-ABL+) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML) [online]. Stand: 05.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03595917 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[054]	NCT03605589	ClinicalTrials.gov: NCT03605589. A Pilot Study of Blinatumomab in Combination With a PD1 Inhibitor, Pembrolizumab, in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory CD19 Positive B-cell Acute Leukemia or Lymphoma [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03605589 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[055]	NCT03628053	ClinicalTrials.gov: NCT03628053. Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab or Inotuzumab for Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Open Label, Multicenter, Phase III Trial [online]. Stand: 09.07.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03628053 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[056]	NCT03643276	ClinicalTrials.gov: NCT03643276. International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017 [online]. Stand: 29.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03643276 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[057]	NCT03709719	ClinicalTrials.gov: NCT03709719. A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of a Blinatumomab Based Consolidation and Maintenance in Patients With High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL). GRAALL-QUEST [online]. Stand: 03.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709719 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[058]	NCT03739814	ClinicalTrials.gov: NCT03739814. A Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin Followed by Blinatumomab for Ph-Negative CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Newly Diagnosed Older Adults or Adults With Relapsed or Refractory Disease [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03739814 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[059]	NCT03751072	ClinicalTrials.gov: NCT03751072. Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French Compassionate Use Program (ATU) for Adult Patients With B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Refractory, in Relapse, or With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 23.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751072 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[060]	NCT03751709	ClinicalTrials.gov: NCT03751709. IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT: Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy (HMCT) for Relapsed/Refractory CD19+ ALL [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03751709 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[061]	NCT03823365	ClinicalTrials.gov: NCT03823365. Immune Reconstitution With Blinatumomab Expanded T-cells (BET) After First-line Treatment With Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab or Bendamustine-Rituximab in CD20+ Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: a Phase I Study [online]. Stand: 23.12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03823365 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[062]	NCT03849651	ClinicalTrials.gov: NCT03849651. TCRαβ-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 [online]. Stand: 19.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03849651 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[063]	NCT03914625	ClinicalTrials.gov: NCT03914625. A Phase 3 Trial Investigating Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Standard Risk or Down Syndrome B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and the Treatment of Patients With Localized B-Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy) [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914625 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[064]	NCT03931642	ClinicalTrials.gov: NCT03931642. BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation [online]. Stand: 24.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03931642 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[065]	NCT03982992	ClinicalTrials.gov: NCT03982992. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 12.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03982992 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[066]	NCT04044560	ClinicalTrials.gov: NCT04044560. Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Canadian, Multicentre Trial [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044560 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[067]	NCT04198623	ClinicalTrials.gov: NCT04198623. A Phase II Study, Evaluating the Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions [online]. Stand: 18.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04198623 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[068]	NCT04260022	ClinicalTrials.gov: NCT04260022. A Phase Ib Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Orally Administered HQP1351 in Subjects With Refractory Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) [online]. Stand: 28.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04260022 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[069]	NCT04307576	ClinicalTrials.gov: NCT04307576. ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) [online]. Stand: 12.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[070]	NCT04329325	ClinicalTrials.gov: NCT04329325. Phase II Study of Blinatumomab and Concurrent Oral Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as Consolidation and Maintenance Therapy for Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Following Chemotherapy-Sparing Induction [online]. Stand: 24.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04329325 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[071]	NCT04334993	ClinicalTrials.gov: NCT04334993. A Phase 2, Multicenter, Single Arm Trial to Assess the Safety and Efficacy of a Pediatric Approach to for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia With Blinatumomab Therapy for High-risk Patients Prior to Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 07.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04334993 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[072]	NCT04448834	ClinicalTrials.gov: NCT04448834. A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE [®] Antibody Blinatumomab (Blincyto) and Vincristine Sulfate Liposomal Injection (Marqibo) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Negative CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448834 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[073]	NCT04456959	ClinicalTrials.gov: NCT04456959. A Retrospective Chart Review of UK Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin, a Real World Research Study [online]. Stand: 28.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456959 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[074]	NCT04506086	ClinicalTrials.gov: NCT04506086. A Phase 4, Multi-center Open-label Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab Administration in Adult Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Complete Hematologic Remission [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04506086 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[075]	NCT04521231	ClinicalTrials.gov: NCT04521231. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04521231 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[076]	NCT04524455	ClinicalTrials.gov: NCT04524455. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524455 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[077]	NCT04530565	ClinicalTrials.gov: NCT04530565. A Phase III Randomized Trial of Steroids + Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Induction With Chemotherapy or Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults [online]. Stand: 13.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04530565 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[078]	NCT04546399	ClinicalTrials.gov: NCT04546399. A Phase 2 Study of Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Nivolumab (NSC # 748726), a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged ≥ 1 to < 31 Years Old With First Relapse [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04546399 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[079]	NCT04554485	ClinicalTrials.gov: NCT04554485. Single Cycle of Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04554485 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[080]	NCT04556084	ClinicalTrials.gov: NCT04556084. Blinatumomab Bridging Therapy in High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Study [online]. Stand: 05.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04556084 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[081]	NCT04604691	ClinicalTrials.gov: NCT04604691. Blinatumomab for Minimal Residual Disease Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 08.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04604691 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[082]	NCT04688983	ClinicalTrials.gov: NCT04688983. 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 Therapy for Patients Aged 55 Years and Over With Philadelphia Chromosome Positive (Ph+ or BCR-ABL+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 30.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04688983 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[083]	NCT04722848	ClinicalTrials.gov: NCT04722848. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment With Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. Stand: 07.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722848 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[084]	NCT04723342	ClinicalTrials.gov: NCT04723342. Treatment of Children and Adolescents With Primary B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Combination Chemotherapy and Immunotherapy [online]. Stand: 25.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04723342 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[085]	NCT04746209	ClinicalTrials.gov: NCT04746209. Alpha/Beta T-cell and B-cell Depleted Allogeneic Transplantation (IDE 13641) Followed by Blinatumomab Therapy for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study [online]. Stand: 17.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746209 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[086]	NCT04785547	ClinicalTrials.gov: NCT04785547. A Phase II Study of Blincyto in Children With CD19+ Precursor B-lineage ALL and MRD-Positivity Before and/or Following First Allogeneic HSCT [online]. Stand: 16.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785547 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[087]	NCT04827745	ClinicalTrials.gov: NCT04827745. A Multicenter Phase II Study of Blinatumomab for Treatment of Adult Patients With Morphologic Relapsed/Refractory or Measurable Residual Disease (MRD) CD19-Positive Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) [online]. Stand: 02.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04827745 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[088]	NCT04872790	ClinicalTrials.gov: NCT04872790. A Dose-Finding Phase Ib Study of the Oral BCL-2 Inhibitor Venetoclax (ABT-199) in Combination With Standard Induction Therapy, Dasatinib, Prednisone, (and Rituximab in CD20+ Patients) in Adult Patients With Newly Diagnosed and Relapsed Philadelphia Chromosome Positive ALL (Ph+ ALL) and Ph+ MPAL [online]. Stand: 04.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04872790 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[089]	NCT04994717	ClinicalTrials.gov: NCT04994717. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 05.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994717 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[090]	NCT05029531	ClinicalTrials.gov: NCT05029531. Prospective Single Group Study Combined Immuno-hemotherapy for Patients With B-linear Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed From 0 to 365 Days of Life (ALL-Baby-2021) [online]. Stand: 28.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05029531 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[091]	NCT05182385	ClinicalTrials.gov: NCT05182385. An Open Label, Phase I/II Study of Venetoclax in Addition to Blinatumomab Immunotherapy in Adult Patients With Relapsed/Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 22.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05182385 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[092]	NCT05192889	ClinicalTrials.gov: NCT05192889. RAVEN: A Phase I/II Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax [online]. Stand: 26.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192889 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[093]	NCT05327894	ClinicalTrials.gov: NCT05327894. Interfant-21 International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year with KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia or Mixed Phenotype Acute Leukemia [online]. Stand: 04.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327894 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[094]	NCT05440409	ClinicalTrials.gov: NCT05440409. CAR-Multicenter Analysis (CAR-MA): Retrospective Study to Characterize CAR T-cell Outcomes and Related Toxicities in Children and Young Adults With B-ALL [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05440409 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[095]	NCT05519579	ClinicalTrials.gov: NCT05519579. Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519579 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[096]	NCT05557110	ClinicalTrials.gov: NCT05557110. A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557110 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[097]	NCT05559450	ClinicalTrials.gov: NCT05559450. A Multicenter ,Prospective, Randomized Clinical Trial of Blinatumomab As a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in High Risk Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559450 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[098]	NCT05645718	ClinicalTrials.gov: NCT05645718. Phase II Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05645718 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[099]	NCT05827549	ClinicalTrials.gov: NCT05827549. Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827549 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[100]	NCT05837689	ClinicalTrials.gov: NCT05837689. Minimal Residual Disease Quantification by Next-generation Sequencing in Pediatric B-ALL Children Patients Treated With Blinatumomab Consolidation [online]. Stand: 01.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05837689 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[101]	NCT05848687	ClinicalTrials.gov: NCT05848687. TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II [online]. Stand: 25.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848687 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[102]	NCT05865301	ClinicalTrials.gov: NCT05865301. Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05865301 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[103]	NCT05931757	ClinicalTrials.gov: NCT05931757. A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia [online]. Stand: 05.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05931757 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[104]	NCT06054113	ClinicalTrials.gov: NCT06054113. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 24.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06054113 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[105]	NCT06061094	ClinicalTrials.gov: NCT06061094. A Multicentre, Randomized Trial in Adults With de Novo Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia to Assess the Efficacy of Ponatinib Versus Imatinib in Combination With Low-intensity Chemotherapy, to Compare End of Therapy With Indication for SCT Versus TKI, Blinatumomab and Chemotherapy in Optimal Responders and to Evaluate Blinatumomab in Suboptimal Responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06061094 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[106]	NCT06063317	ClinicalTrials.gov: NCT06063317. A Phase I, Dose Escalation and Dose Expansion, Safety and Tolerability Study of OnCARlytics (CF33-CD19), Administered Intravenously or Intratumorally in Combination with Blinatumomab in Adults with Advanced or Metastatic Solid Tumors (OASIS) [online]. Stand: 30.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06063317 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[107]	NCT06075212	ClinicalTrials.gov: NCT06075212. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment [online]. Stand: 10.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075212 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[108]	NCT06075238	ClinicalTrials.gov: NCT06075238. Blinatumomab Prevents the Recurrence of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation: A Prospective, Singlecentered, Single-arm, Phase II Clinical Study [online]. Stand: 10.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075238 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[109]	NCT06111625	ClinicalTrials.gov: NCT06111625. Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden [online]. Stand: 01.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06111625 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[110]	NCT06124157	ClinicalTrials.gov: NCT06124157. A Randomized International Phase 3 Trial of Imatinib and Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or Philadelphia Chromosome-Like ABL-Class B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06124157 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[111]	NCT06125106	ClinicalTrials.gov: NCT06125106. Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study on Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With MRD Positive CD19+ALL Treated With Conditioning Regimens Containing Blinatumomab [online]. Stand: 09.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125106 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[112]	NCT06220487	ClinicalTrials.gov: NCT06220487. A Single-arm, Open-label Study of Olverembatinib, CD3/CD19 Bispecific T-cell Engager, and Chidamide in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 24.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220487 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[113]	NCT06237192	ClinicalTrials.gov: NCT06237192. Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients [online]. Stand: 01.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237192 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[114]	NCT06250959	ClinicalTrials.gov: NCT06250959. Comparing the Efficacy and Safety of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab Versus hyperCVAD as Induction Therapy for Newly Diagnosed Ph-negative B-ALL: a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06250959 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[115]	NCT06257394	ClinicalTrials.gov: NCT06257394. Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea [online]. Stand: 14.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06257394 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[116]	NCT06287229	ClinicalTrials.gov: NCT06287229. Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucl as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab [online]. Stand: 20.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287229 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[117]	NCT06308588	ClinicalTrials.gov: NCT06308588. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 12.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06308588 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[118]	NCT06317662	ClinicalTrials.gov: NCT06317662. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Chemotherapy for Infants With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia With Randomization of KMT2A-Rearranged Patients to Addition of Venetoclax [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06317662 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[119]	NCT06339775	ClinicalTrials.gov: NCT06339775. Blinatumomab Sequential Donor Lymphocyte Infusion in Acute B Lymphocytic Leukemia Observation of Therapeutic Effect in Patients With Recurrence After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 01.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06339775 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[120]	NCT06387121	ClinicalTrials.gov: NCT06387121. Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Elderly or Unfit Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study [online]. Stand: 26.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387121 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[121]	NCT06393985	ClinicalTrials.gov: NCT06393985. A Multicenter, Prospective, Phase II Study of Decitabine, Venetoclax and Blinatumomab for Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393985 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[122]	NCT06438796	ClinicalTrials.gov: NCT06438796. Efficacy and Safety of Blinatumomab Maintenanceafter Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute B-lymphoblastic Leukemia: a Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06438796 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[123]	NCT06481228	ClinicalTrials.gov: NCT06481228. Efficacy and Safety of Molecular Targeted Therapy Combined With Chemotherapy and Sequential CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 20.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481228 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[124]	NCT06481241	ClinicalTrials.gov: NCT06481241. Efficacy and Safety of Chemotherapy Combined With CAR-T Cells in Newly Diagnosed Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481241 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[125]	NCT06504186	ClinicalTrials.gov: NCT06504186. A Prospective, Single-arm Clinical Study of the Use of Blinatumomab in Patients With NGS-MRD Relapsed B-ALL After Autologous/Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 16.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504186 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[126]	NCT06507514	ClinicalTrials.gov: NCT06507514. Safety and Efficacy of Blinatumomab and Autologous HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507514 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[127]	NCT06533748	ClinicalTrials.gov: NCT06533748. SJALL23H: Combination Antigen-Directed Induction Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 08.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533748 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[128]	NCT06554626	ClinicalTrials.gov: NCT06554626. The Regimen of Blinatumomab and Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II, Single Arm and Multicenter Study [online]. Stand: 15.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554626 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
clinicaltrials.gov			
[129]	NCT06570798	ClinicalTrials.gov: NCT06570798. A Phase 2a, Open Label, Multi Center, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06570798 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[130]	NCT06607419	ClinicalTrials.gov: NCT06607419. Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607419 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[131]	NCT06607991	ClinicalTrials.gov: NCT06607991. Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients [online]. Stand: 04.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607991 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[132]	NCT06649006	ClinicalTrials.gov: NCT06649006. A Phase 1b Open-label Study to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649006 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[133]	NCT06649422	ClinicalTrials.gov: NCT06649422. Clinical Study on the Efficacy and Safety of Reduced-Dose Chemotherapy Followed by 14 Days of Blinatumomab in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph-Negative B-ALL: a Prospective, Multicenter, Observational Study [online]. Stand: 18.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06649422 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[134]	NCT06658938	ClinicalTrials.gov: NCT06658938. A Prospective, Single-arm Clinical Study of Blinatumomab in the Maintenance Treatment of High-risk Patients With Acute B-lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 26.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06658938 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[135]	NCT06684184	ClinicalTrials.gov: NCT06684184. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 12.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06684184 . [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[136]	ACTRN12617000084381	ICTRP: ACTRN12617000084381. BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia; [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000084381.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[137]	ACTRN12618001734257	ICTRP: ACTRN12618001734257. ALL09 - Phase II Study of Blinatumomab as Induction Therapy in Adolescent and Young Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: 22.04.2024. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12618001734257.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[138]	ACTRN12620000542998	ICTRP: ACTRN12620000542998. 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. A collaborative study of the Interfant network.; [online]. Stand: 12.12.2023. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12620000542998.aspx [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[139]	ChiCTR2100053318	ICTRP: ChiCTR2100053318. The research to investigate the efficacy, safety of blinatumomab (14 day) combined with chemotherapy in pediatrics subjects with day46 MRD-positive newly diagnosed B-ALL in intermediate/high-risk groups [online]. Stand: 12.03.2023. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=139390 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[140]	ChiCTR2200062866	ICTRP: ChiCTR2200062866. China Children's Leukemia Group (CCLG)-ALL2018 supplementary study on pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia-Blinatumomab therapy [online]. Stand: 12.04.2023. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=174026 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[141]	ChiCTR2200064906	ICTRP: ChiCTR2200064906. Chinese children's oncology cooperative group infant acute lymphocyte leukemia or mixed phenotype leukemia-2022 cooperative group protocol (CCCG-iALL/MPAL-2022) [online]. Stand: 15.05.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=182684 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[142]	ChiCTR2300072593	ICTRP: ChiCTR2300072593. Efficacy and safety of one cycle Blinatumomab treatment in adult patients with MRD-positive or relapsed and refractory acute B lymphoblastic leukemia: a single-arm, open-label, prospective clinical study [online]. Stand: 26.06.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=199579 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[143]	ChiCTR2300075198	ICTRP: ChiCTR2300075198. A real-world study of the use of blinatumomab bridging maintenance therapy after chemotherapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia in children with intermediate risk [online]. Stand: 04.09.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203234 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[144]	ChiCTR2300075199	ICTRP: ChiCTR2300075199. A real-world study of the use of blinatumomab in children with high-risk B-cell lymphocytic leukemia [online]. Stand: 04.09.2023. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203235 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[145]	ChiCTR2400083570	ICTRP: ChiCTR2400083570. China Children's Leukemia Group (CCLG)-ALL2018 supplementary study on pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia-Blinatumomab therapy [online]. Stand: 29.04.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=223983 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[146]	ChiCTR2400083604	ICTRP: ChiCTR2400083604. A study to evaluate the clinical efficacy of chemotherapy combined with bispecific antibodies in the treatment of pediatric B-cell acute leukemia with high risk of relapse [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=228966 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[147]	ChiCTR2400093064	ICTRP: ChiCTR2400093064. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=250531 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[148]	CTIS2022-501050-11-01	ICTRP: CTIS2022-501050-11-01. ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501050-11-01 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[149]	CTIS2023-508968-30-00	ICTRP: CTIS2023-508968-30-00. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. ALL2820 - ALL2820 [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508968-30-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[150]	CTIS2023-509856-32-00	ICTRP: CTIS2023-509856-32-00. AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia - AIEOP-BFM_ALL_2017 [online]. Stand: 22.07.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509856-32-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[151]	CTIS2024-511050-44-00	ICTRP: CTIS2024-511050-44-00. HOVON 146 ALL: Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial. - HOVON 146 ALL [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511050-44-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[152]	CTIS2024-511437-35-00	ICTRP: CTIS2024-511437-35-00. GRAALL 2024 - A 3-cohort Randomized Study evaluating the role of New Immunotherapeutic Agents and of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Frontline Therapy of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511437-35-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[153]	CTIS2024-512657-24-00	ICTRP: CTIS2024-512657-24-00. ALL SCTped 2012 FORUM - Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia - ALL SCTped FORUM [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512657-24-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[154]	CTIS2024-517253-27-00	ICTRP: CTIS2024-517253-27-00. Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group. - AIEOP-BFM 2017POLAND [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517253-27-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[155]	CTIS2024-517959-12-00	ICTRP: CTIS2024-517959-12-00. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) - GMALL-BLIVEN [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[156]	CTIS2024-517966-40-00	ICTRP: CTIS2024-517966-40-00. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 10.12.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517966-40-00 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[157]	CTRI/2023/08/056146	ICTRP: CTRI/2023/08/056146. Implementing Novel Agents and Translating Innovation Globally: A Non- Therapeutic Project to Facilitate Implementation of Novel Therapeutic Agents in Low and Middle-Income Countries with the Blincyto Humanitarian Access Program - INOVATING [online]. Stand: 21.08.2023. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=90451 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[158]	EUCTR2006-006520-19-DE	ICTRP: EUCTR2006-006520-19-DE. 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 positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) - MT103-202 [online]. Stand: 06.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[159]	EUCTR2009-015989-62-DE	ICTRP: EUCTR2009-015989-62-DE. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - MT103-206 [online]. Stand: 21.11.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A1
[160]	EUCTR2010-018314-75-DE	ICTRP: EUCTR2010-018314-75-DE. A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia - BLAST MT103-203 [online]. Stand: 24.01.2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[161]	EUCTR2010-018314-75-ES	ICTRP: EUCTR2010-018314-75-ES. Estudio multicéntrico confirmatorio de brazo único para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE® conocido como blinatumomab en pacientes adultos con enfermedad mínima residual (EMR) de leucemia linfoblástica aguda de precursores B (A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia) - MT103-203 [online]. Stand: 28.02.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[162]	EUCTR2010-024264-18-DE	ICTRP: EUCTR2010-024264-18-DE. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); [online]. Stand: 05.09.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A1
[163]	EUCTR2011-002257-61-DE	ICTRP: EUCTR2011-002257-61-DE. 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) [online]. Stand: 03.04.2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61 [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[164]	EUCTR2011-005781-38-DE	ICTRP: EUCTR2011-005781-38-DE. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 12.10.2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[165]	EUCTR2012-003032-22-AT	ICTRP: EUCTR2012-003032-22-AT. Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM - ALL SCT ped FORUM [online]. Stand: 11.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[166]	EUCTR2013-000536-10-IT	ICTRP: EUCTR2013-000536-10-IT. 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) - TOWER Study [online]. Stand: 19.02.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A1
[167]	EUCTR2013-000706-36-IT	ICTRP: EUCTR2013-000706-36-IT. 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) - Alcantara Study [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[168]	EUCTR2014-002146-44-BE	ICTRP: EUCTR2014-002146-44-BE. Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014 - GRAALL-2014 [online]. Stand: 21.05.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A5
[169]	EUCTR2015-000733-76-DE	ICTRP: EUCTR2015-000733-76-DE. A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE [®] antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial) [online]. Stand: 26.09.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[170]	EUCTR2016-001083-11-IT	ICTRP: EUCTR2016-001083-11-IT. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab - LAL 2116 [online]. Stand: 11.01.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[171]	EUCTR2016-002044-16-GB	ICTRP: EUCTR2016-002044-16-GB. 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 [online]. Stand: 20.07.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[172]	EUCTR2016-002190-35-ES	ICTRP: EUCTR2016-002190-35-ES. 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) [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[173]	EUCTR2016-002372-27-HU	ICTRP: EUCTR2016-002372-27-HU. Administration of blinatumomab to one pediatric patient [online]. Stand: 13.06.2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[174]	EUCTR2016-003255-30-GR	ICTRP: EUCTR2016-003255-30-GR. 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 Transplantation [online]. Stand: 01.02.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[175]	EUCTR2016-004674-17-AT	ICTRP: EUCTR2016-004674-17-AT. 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. A collaborative study of the Interfant network. [online]. Stand: 21.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[176]	EUCTR2016-004674-17-NL	ICTRP: EUCTR2016-004674-17-NL. 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. A collaborative study of the Interfant network.; [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A6
[177]	EUCTR2016-004877-42-ES	ICTRP: EUCTR2016-004877-42-ES. 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 patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42 [Zugriff: 16.12.2024]. 2018.	A5
[178]	EUCTR2017-000766-30-NL	ICTRP: EUCTR2017-000766-30-NL. Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults.; A phase II trial.; [online]. Stand: 02.08.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[179]	EUCTR2017-002314-31-DE	ICTRP: EUCTR2017-002314-31-DE. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation - DLI-TARGET [online]. Stand: 20.07.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A5
[180]	EUCTR2017-002853-13-DE	ICTRP: EUCTR2017-002853-13-DE. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) - EWALL-BOLD [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[181]	EUCTR2017-004577-14-CZ	ICTRP: EUCTR2017-004577-14-CZ. Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. - Blina-CELL [online]. Stand: 30.06.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A5
[182]	EUCTR2018-001795-38-DE	ICTRP: EUCTR2018-001795-38-DE. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[183]	EUCTR2018-001795-38-FI	ICTRP: EUCTR2018-001795-38-FI. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) - ALLTogether1 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[184]	EUCTR2018-003350-25-FR	ICTRP: EUCTR2018-003350-25-FR. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) - EWALL-Ph-03 [online]. Stand: 05.04.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A6
[185]	EUCTR2018-003350-25-GB	ICTRP: EUCTR2018-003350-25-GB. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) - EWALL-Ph-03 [online]. Stand: 10.12.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[186]	EUCTR2018-003483-32-FR	ICTRP: EUCTR2018-003483-32-FR. BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation. - FILOCLL13-BLINART [online]. Stand: 25.11.2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32 [Zugriff: 16.12.2024]. 2019.	A1
[187]	EUCTR2019-001575-37-DE	ICTRP: EUCTR2019-001575-37-DE. Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311 [online]. Stand: 03.11.2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[188]	EUCTR2019-001575-37-IT	ICTRP: EUCTR2019-001575-37-IT. Long-term follow-up of adult Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia relapsed refractory patients enrolled in Study 00103311 - NA [online]. Stand: 21.07.2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A6
[189]	EUCTR2019-004780-52-DE	ICTRP: EUCTR2019-004780-52-DE. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 26.02.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004780-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[190]	EUCTR2020-002820-35-DE	ICTRP: EUCR2020-002820-35-DE. A Phase 1b/2, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of KRT-232 in Patients with p53 Wild Type (p53WT) Merkel Cell Carcinoma (MCC) Who Have Failed Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Immunotherapy, or in Combination with Avelumab in MCC Patients who are Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Treatment Naïve [online]. Stand: 30.10.2023. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002820-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[191]	EUCTR2020-006048-15-IT	ICTRP: EUCR2020-006048-15-IT. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. - ALL2820 [online]. Stand: 03.12.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006048-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[192]	EUCTR2021-001384-25-DE	ICTRP: EUCR2021-001384-25-DE. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[193]	EUCTR2022-000760-21-DE	ICTRP: EUCR2022-000760-21-DE. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000760-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[194]	ISRCTN52962455	ICTRP: ISRCTN52962455. Blinatumomab in molecular relapse of AML with a t(8;21) translocation [online]. Stand: 24.06.2024. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN52962455 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[195]	JPRN-jRCT2031230003	ICTRP: JPRN-jRCT2031230003. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of Adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230003 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[196]	JPRN-jRCT2031230581	ICTRP: JPRN-jRCT2031230581. An open-label, randomized, phase 2, two-arm study to investigate efficacy and safety of consolidation therapy augmented blinatumomab compared with standard consolidation in children and adolescents aged 0-24 years with front-line intermediate risk B-cell acute lymphoblastic leukemia - BLIN-B-ALL [online]. Stand: 23.04.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230581 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[197]	JPRN-jRCT2051210174	ICTRP: JPRN-jRCT2051210174. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 01.07.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051210174 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[198]	JPRN-jRCTs041210040	ICTRP: JPRN-jRCTs041210040. A multicenter phase III study in children, adolescent and young adult, and adults with newly diagnosed B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia - JPLSG-ALL-B19 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210040 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[199]	JPRN-jRCTs041210107	ICTRP: JPRN-jRCTs041210107. The phase II clinical trial of the novel induction therapy by low-dose cytarabine and blinatumomab for relapse/refractory ALL and investigational biological studies - JPLSG-ALL-R19-BLIN [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210107 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[200]	JPRN-jRCTs041210154	ICTRP: JPRN-jRCTs041210154. A multicenter non-blinded non-controlled trial to assess the safety and efficacy of post-hematopoietic cell transplantation maintenance therapy by blinatumomab for relapsed/refractory CD19 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1-2 study - JPLSG-SCT-ALL-BLIN21 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210154 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[201]	JPRN-jRCTs051230126	ICTRP: JPRN-jRCTs051230126. International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia - Interfant-21 [online]. Stand: 22.01.2024. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051230126 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[202]	JPRN-jRCTs071220071	ICTRP: JPRN-jRCTs071220071. Treatment protocol for adult acute lymphoblastic leukemia (-ALL/MRD2023-) - JSCT ALL/MRD2023 [online]. Stand: 17.10.2023. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071220071 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[203]	KCT0005350	ICTRP: KCT0005350. Phase II trial of Rituximab preconditioning for relapsed/refractory Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab [online]. Stand: 07.09.2020. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16205 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[204]	KCT0006135	ICTRP: KCT0006135. Blinatumomab for minimal residual disease before hematopoietic stem cell transplantation in pediatric B-cell precursor [online]. Stand: 30.08.2021. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=20205 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[205]	KCT0008729	ICTRP: KCT0008729. Evaluation of treatment efficacy according to risk group in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia [online]. Stand: 14.11.2024. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28417 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[206]	KCT0009806	ICTRP: KCT0009806. Blinatumomab for minimal residual disease ; before hematopoietic stem cell transplantation ; with pediatric B-cell precursor acute ; lymphoblastic leukemia; [online]. Stand: 14.11.2024. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=28147 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[207]	NCT00274742	ICTRP: NCT00274742. An Open-label, Multi-center Phase I Study to Investigate the Tolerability and Safety of a Continuous Infusion of the Bispecific T-cell Engager MT103 in Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 19.10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274742 [Zugriff: 16.12.2024]. 2017.	A1
[208]	NCT00538096	ICTRP: NCT00538096. A Phase I, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 in Adults With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Not Eligible for Curative Therapy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00538096 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1
[209]	NCT00676871	ICTRP: NCT00676871. A Phase 1/2, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 In Adults With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)Who Have Residual Disease Following Previous Therapy for CLL [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00676871 [Zugriff: 16.12.2024]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[210]	NCT01371630	ICTRP: NCT01371630. Phase I/II Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-Intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 15.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01371630 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[211]	NCT01997411	ICTRP: NCT01997411. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01997411 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[212]	NCT02101853	ICTRP: NCT02101853. Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101853 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[213]	NCT02143414	ICTRP: NCT02143414. A Phase II Study of Blinatumomab and POMP (Prednisone, Vincristine, Methotrexate, 6-Mercaptopurine) for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and of Dasatinib, Prednisone and Blinatumomab for Patients = 65 Years of Age With Newly Diagnosed Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, Relapsed/Refractory Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) ALL, and Philadelphia-Chromosome-Like Signature (Ph-Like) ALL With Known or Presumed Activating Dasatinib-Sensitive Mutations or Kinase Fusions (DSMKF) [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02143414 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[214]	NCT02187354	ICTRP: NCT02187354. 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 (ALL) [online]. Stand: 20.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02187354 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[215]	NCT02393859	ICTRP: NCT02393859. 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 [online]. Stand: 27.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02393859 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[216]	NCT02412306	ICTRP: NCT02412306. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. Stand: 09.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412306 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[217]	NCT02458014	ICTRP: NCT02458014. Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease [online]. Stand: 02.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02458014 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[218]	NCT02568553	ICTRP: NCT02568553. A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02568553 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[219]	NCT02744768	ICTRP: NCT02744768. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02744768 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[220]	NCT02790515	ICTRP: NCT02790515. Provision of TCRγδ 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 [online]. Stand: 21.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02790515 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[221]	NCT02807883	ICTRP: NCT02807883. Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807883 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[222]	NCT02811679	ICTRP: NCT02811679. A Phase II Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 01.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02811679 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[223]	NCT02877303	ICTRP: NCT02877303. Phase II Study of the Hyper-CVAD Regimen in Sequential Combination With Blinatumomab With or Without Inotuzumab Ozogamicin as Frontline Therapy for Adults With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02877303 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[224]	NCT02879695	ICTRP: NCT02879695. A Phase 1 Study of Blinatumomab in Combination With Checkpoint Inhibitor(s) of PD-1 (Nivolumab) or Both PD-1 (Nivolumab) and CTLA-4 (Ipilimumab) in Patients With Poor-Risk, Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02879695 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[225]	NCT02961881	ICTRP: NCT02961881. 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 [online]. Stand: 04.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02961881 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[226]	NCT02997761	ICTRP: NCT02997761. A Phase 2 Study of Ibrutinib and Blinatumomab in Relapsed and Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 10.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997761 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[227]	NCT03072771	ICTRP: NCT03072771. A Pilot Trial of Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With DLBCL [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072771 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[228]	NCT03114865	ICTRP: NCT03114865. A Phase IB/II Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) as Post-allogeneic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT) Remission Maintenance [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114865 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[229]	NCT03117621	ICTRP: NCT03117621. An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilization, and Treatment Practices [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03117621 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[230]	NCT03117751	ICTRP: NCT03117751. Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03117751 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[231]	NCT03121534	ICTRP: NCT03121534. A Phase II Study of Ibrutinib, Nivolumab and Blinatumomab in Richter Transformation [online]. Stand: 27.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03121534 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[232]	NCT03147612	ICTRP: NCT03147612. Phase II Study of the Sequential Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Ponatinib Followed by Blinatumomab and Ponatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive And/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03147612 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[233]	NCT03160079	ICTRP: NCT03160079. A Phase I/II Study of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Adults With Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With High Bone Marrow Lymphoblast Percentage [online]. Stand: 28.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03160079 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[234]	NCT03173430	ICTRP: NCT03173430. Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03173430 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[235]	NCT03263572	ICTRP: NCT03263572. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03263572 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[236]	NCT03298412	ICTRP: NCT03298412. 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 Transplantation. [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298412 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[237]	NCT03318770	ICTRP: NCT03318770. Ancillary Observational Study of Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients With Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. Stand: 24.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318770 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[238]	NCT03340766	ICTRP: NCT03340766. A Phase 1b Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 30.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[239]	NCT03367299	ICTRP: NCT03367299. National Treatment Program With Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Precursor Adult Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 17.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367299 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[240]	NCT03476239	ICTRP: NCT03476239. An Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 13.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03476239 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[241]	NCT03480438	ICTRP: NCT03480438. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03480438 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[242]	NCT03512405	ICTRP: NCT03512405. A Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab in Combination With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512405 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[243]	NCT03518112	ICTRP: NCT03518112. Phase II Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 14.11.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518112 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[244]	NCT03523429	ICTRP: NCT03523429. 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 Patients up to 55 Years of Age With High-risk Philadelphia Chromosome-negative (Ph-) Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) With Good Response (MRD < 0.1%) After Induction Therapy [online]. Stand: 15.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523429 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[245]	NCT03595917	ICTRP: NCT03595917. A Phase 1 Study of ABL001 in Combination With Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Patients With BCR-ABL Positive (BCR-ABL+) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML) [online]. Stand: 19.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595917 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[246]	NCT03605589	ICTRP: NCT03605589. A Pilot Study of Blinatumomab in Combination With a PD1 Inhibitor, Pembrolizumab, in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory CD19 Positive B-cell Acute Leukemia or Lymphoma [online]. Stand: 12.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03605589 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[247]	NCT03628053	ICTRP: NCT03628053. Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab or Inotuzumab for Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Open Label, Multicenter, Phase III Trial [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[248]	NCT03643276	ICTRP: NCT03643276. International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017 [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643276 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[249]	NCT03709719	ICTRP: NCT03709719. A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of a Blinatumomab Based Consolidation and Maintenance in Patients With High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL). GRAALL-QUEST [online]. Stand: 10.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709719 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[250]	NCT03739814	ICTRP: NCT03739814. A Phase II Study of Inotuzumab Ozogamicin Followed by Blinatumomab for Ph-Negative CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Newly Diagnosed Older Adults or Adults With Relapsed or Refractory Disease [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739814 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[251]	NCT03751072	ICTRP: NCT03751072. Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French Compassionate Use Program (ATU) for Adult Patients With B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Refractory, in Relapse, or With Positive Minimal Residual Disease. [online]. Stand: 12.12.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751072 [Zugriff: 16.12.2024]. 2020.	A1
[252]	NCT03751709	ICTRP: NCT03751709. IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT: Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy (HMCT) for Relapsed/Refractory CD19+ ALL [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751709 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[253]	NCT03823365	ICTRP: NCT03823365. Immune Reconstitution With Blinatumomab Expanded T-cells (BET) After First-line Treatment With Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab or Bendamustine-Rituximab in CD20+ Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: a Phase I Study [online]. Stand: 04.01.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823365 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[254]	NCT03849651	ICTRP: NCT03849651. TCRaß-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 [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849651 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[255]	NCT03914625	ICTRP: NCT03914625. A Phase 3 Trial Investigating Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Standard Risk or Down Syndrome B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and the Treatment of Patients With Localized B-Lymphoblastic Lymphoma (B-LLy) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914625 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[256]	NCT03931642	ICTRP: NCT03931642. BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation [online]. Stand: 05.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03931642 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[257]	NCT04044560	ICTRP: NCT04044560. Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Canadian, Multicentre Trial [online]. Stand: 21.02.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04044560 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[258]	NCT04260022	ICTRP: NCT04260022. A Phase Ib Study of the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Orally Administered HQP1351 in Subjects With Refractory Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) [online]. Stand: 11.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260022 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[259]	NCT04329325	ICTRP: NCT04329325. Phase II Study of Blinatumomab and Concurrent Oral Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy as Consolidation and Maintenance Therapy for Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Following Chemotherapy-Sparing Induction [online]. Stand: 05.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329325 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[260]	NCT04334993	ICTRP: NCT04334993. A Phase 2, Multicenter, Single Arm Trial to Assess the Safety and Efficacy of a Pediatric Approach to for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia With Blinatumomab Therapy for High-risk Patients Prior to Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 17.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334993 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[261]	NCT04448834	ICTRP: NCT04448834. A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab (Blincyto) and Vincristine Sulfate Liposomal Injection (Marqibo) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Negative CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 01.11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448834 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[262]	NCT04506086	ICTRP: NCT04506086. A Phase 4, Multi-center Open-label Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab Administration in Adult Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Complete Hematologic Remission [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04506086 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[263]	NCT04524455	ICTRP: NCT04524455. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 06.02.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524455 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[264]	NCT04530565	ICTRP: NCT04530565. A Phase III Randomized Trial of Steroids + Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Induction With Chemotherapy or Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adults [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530565 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[265]	NCT04546399	ICTRP: NCT04546399. A Phase 2 Study of Blinatumomab (NSC# 765986) in Combination With Nivolumab (NSC # 748726), a Checkpoint Inhibitor of PD-1, in B-ALL Patients Aged >= 1 to < 31 Years Old With First Relapse [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04546399 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[266]	NCT04554485	ICTRP: NCT04554485. Single Cycle of Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04554485 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[267]	NCT04556084	ICTRP: NCT04556084. Blinatumomab Bridging Therapy in High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Study [online]. Stand: 19.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556084 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A5
[268]	NCT04604691	ICTRP: NCT04604691. Blinatumomab for Minimal Residual Disease Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 19.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04604691 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A1
[269]	NCT04722848	ICTRP: NCT04722848. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment With Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. Stand: 19.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722848 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[270]	NCT04723342	ICTRP: NCT04723342. Treatment of Children and Adolescents With Primary B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Combination Chemotherapy and Immunotherapy [online]. Stand: 01.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723342 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[271]	NCT04746209	ICTRP: NCT04746209. Alpha/Beta T-cell and B-cell Depleted Allogeneic Transplantation (IDE 13641) Followed by Blinatumomab Therapy for High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study [online]. Stand: 20.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04746209 [Zugriff: 16.12.2024]. 2021.	A5
[272]	NCT04785547	ICTRP: NCT04785547. A Phase II Study of Blincyto in Children With CD19+ Precursor B-lineage ALL and MRD-Positivity Before and/or Following First Allogeneic HSCT [online]. Stand: 22.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785547 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[273]	NCT04827745	ICTRP: NCT04827745. A Multicenter Phase II Study of Blinatumomab for Treatment of Adult Patients With Morphologic Relapsed/Refractory or Measurable Residual Disease (MRD) CD19-Positive Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) [online]. Stand: 12.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04827745 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[274]	NCT04872790	ICTRP: NCT04872790. A Dose-Finding Phase Ib Study of the Oral BCL-2 Inhibitor Venetoclax (ABT-199) in Combination With Standard Induction Therapy, Dasatinib, Prednisone, (and Rituximab in CD20+ Patients) in Adult Patients With Newly Diagnosed and Relapsed Philadelphia Chromosome Positive ALL (Ph+ ALL) and Ph+ MPAL [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04872790 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[275]	NCT04994717	ICTRP: NCT04994717. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04994717 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[276]	NCT05182385	ICTRP: NCT05182385. An Open Label, Phase I/II Study of Venetoclax in Addition to Blinatumomab Immunotherapy in Adult Patients With Relapsed/Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) [online]. Stand: 03.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05182385 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[277]	NCT05192889	ICTRP: NCT05192889. RAVEN: A Phase I/II Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05192889 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[278]	NCT05241535	ICTRP: NCT05241535. A Phase 1, Randomized, Partial Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Three-way Crossover Study to Evaluate the Effect of MT-7117 on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects [online]. Stand: 22.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05241535 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[279]	NCT05327894	ICTRP: NCT05327894. Interfant-21 International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year with KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia or Mixed Phenotype Acute Leukemia. [online]. Stand: 14.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05327894 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[280]	NCT05519579	ICTRP: NCT05519579. Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05519579 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[281]	NCT05557110	ICTRP: NCT05557110. A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05557110 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[282]	NCT05559450	ICTRP: NCT05559450. A Multicenter ,Prospective, Randomized Clinical Trial of Blinatumomab As a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in High Risk Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 10.10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05559450 [Zugriff: 16.12.2024]. 2022.	A1
[283]	NCT05645718	ICTRP: NCT05645718. Phase II Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia [online]. Stand: 23.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05645718 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[284]	NCT05827549	ICTRP: NCT05827549. Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05827549 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[285]	NCT05848687	ICTRP: NCT05848687. TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05848687 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[286]	NCT05931757	ICTRP: NCT05931757. A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia [online]. Stand: 10.07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05931757 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[287]	NCT06054113	ICTRP: NCT06054113. An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054113 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[288]	NCT06063317	ICTRP: NCT06063317. A Phase I, Dose Escalation and Dose Expansion, Safety and Tolerability Study of OnCARlytics (CF33-CD19), Administered Intravenously or Intratumorally in Combination with Blinatumomab in Adults with Advanced or Metastatic Solid Tumors (OASIS) [online]. Stand: 11.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06063317 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[289]	NCT06075212	ICTRP: NCT06075212. Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment [online]. Stand: 16.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075212 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[290]	NCT06075238	ICTRP: NCT06075238. Blinatumomab Prevents the Recurrence of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation: A Prospective, Singlecentered, Single-arm, Phase II Clinical Study [online]. Stand: 16.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075238 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[291]	NCT06111625	ICTRP: NCT06111625. Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden [online]. Stand: 06.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06111625 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A5
[292]	NCT06124157	ICTRP: NCT06124157. A Randomized International Phase 3 Trial of Imatinib and Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or Philadelphia Chromosome-Like ABL-Class B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06124157 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[293]	NCT06125106	ICTRP: NCT06125106. Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study on Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With MRD Positive CD19+ALL Treated With Conditioning Regimens Containing Blinatumomab [online]. Stand: 13.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06125106 [Zugriff: 16.12.2024]. 2023.	A1
[294]	NCT06220487	ICTRP: NCT06220487. A Single-arm, Open-label Study of Olverembatinib, CD3/CD19 Bispecific T-cell Engager, and Chidamide in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06220487 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[295]	NCT06237192	ICTRP: NCT06237192. Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients [online]. Stand: 12.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06237192 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[296]	NCT06250959	ICTRP: NCT06250959. Comparing the Efficacy and Safety of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab Versus hyperCVAD as Induction Therapy for Newly Diagnosed Ph-negative B-ALL: a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06250959 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[297]	NCT06257394	ICTRP: NCT06257394. Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea [online]. Stand: 27.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06257394 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[298]	NCT06287229	ICTRP: NCT06287229. Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto-reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06287229 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[299]	NCT06308588	ICTRP: NCT06308588. Phase II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06308588 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[300]	NCT06317662	ICTRP: NCT06317662. A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Chemotherapy for Infants With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia With Randomization of KMT2A-Rearranged Patients to Addition of Venetoclax [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06317662 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[301]	NCT06339775	ICTRP: NCT06339775. Blinatumomab Sequential Donor Lymphocyte Infusion in Acute B Lymphocytic Leukemia Observation of Therapeutic Effect in Patients With Recurrence After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 08.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06339775 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[302]	NCT06387121	ICTRP: NCT06387121. Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Elderly or Unfit Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06387121 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[303]	NCT06393985	ICTRP: NCT06393985. A Multicenter, Prospective, Phase II Study of Decitabine, Venetoclax and Blinatumomab for Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06393985 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[304]	NCT06438796	ICTRP: NCT06438796. Efficacy and Safety of Blinatumomab Maintenanceafter Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute B-lymphoblastic Leukemia: a Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study [online]. Stand: 10.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06438796 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[305]	NCT06504186	ICTRP: NCT06504186. A Prospective, Single-arm Clinical Study of the Use of Blinatumomab in Patients With NGS-MRD Relapsed B-ALL After Autologous/Allogeneic Transplantation [online]. Stand: 22.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06504186 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[306]	NCT06507514	ICTRP: NCT06507514. Safety and Efficacy of Blinatumomab and Autologous HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 29.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06507514 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[307]	NCT06533748	ICTRP: NCT06533748. SJALL23H: Combination Antigen-Directed Induction Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06533748 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[308]	NCT06554626	ICTRP: NCT06554626. The Regimen of Blinatumomab and Venetoclax Sequenced With Inotuzumab Ozogamicin in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II, Single Arm and Multicenter Study [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06554626 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[309]	NCT06570798	ICTRP: NCT06570798. A Phase 2a, Open Label, Multi Center, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06570798 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[310]	NCT06607419	ICTRP: NCT06607419. Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 30.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06607419 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[311]	NCT06607991	ICTRP: NCT06607991. Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06607991 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[312]	NCT06649006	ICTRP: NCT06649006. A Phase 1b Open-label Study to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06649006 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[313]	NCT06649422	ICTRP: NCT06649422. Clinical Study on the Efficacy and Safety of Reduced-Dose Chemotherapy Followed by 14 Days of Blinatumomab in Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-ALL: a Prospective, Multicenter, Observational Study. [online]. Stand: 28.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06649422 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5
[314]	NCT06658938	ICTRP: NCT06658938. A Prospective, Single-arm Clinical Study of Blinatumomab in the Maintenance Treatment of High-risk Patients With Acute B-lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [online]. Stand: 04.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06658938 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[315]	NCT06684184	ICTRP: NCT06684184. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06684184 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[316]	NL-OMON24025	ICTRP: NL-OMON24025. 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. A collaborative study of the Interfant network [online]. Stand: 11.06.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24025 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
[317]	NL-OMON53323	ICTRP: NL-OMON53323. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) - 20190360 - Golden Gate Study [online]. Stand: 16.09.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53323 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
ICTRP			
[318]	NL-OMON55298	ICTRP: NL-OMON55298. A Phase 1b Open-label Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Administration of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - 20190117 (Blinatumomab + AMG404 combination) [online]. Stand: 15.04.2024. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/55298 [Zugriff: 16.12.2024]. 2024.	A1
#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[319]	EUCTR2006-006520-19	EU-CTR: 2006-006520-19. 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 positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[320]	EUCTR2009-015989-62	EU-CTR: 2009-015989-62. 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 Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[321]	EUCTR2010-018314-75	EU-CTR: 2010-018314-75. A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE [®] antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[322]	EUCTR2010-024264-18	EU-CTR: 2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE [®] Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[323]	EUCTR2011-002257-61	EU-CTR: 2011-002257-61. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[324]	EUCTR2011-005781-38	EU-CTR: 2011-005781-38. 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-Cell Lymphoma (DLBCL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[325]	EUCTR2012-003032-22	EU-CTR: 2012-003032-22. Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[326]	EUCTR2013-000536-10	EU-CTR: 2013-000536-10. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[327]	EUCTR2013-000706-36	EU-CTR: 2013-000706-36. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[328]	EUCTR2014-001633-84	EU-CTR: 2014-001633-84. 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 Lymphoblastic Leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[329]	EUCTR2014-001700-21	EU-CTR: 2014-001700-21. 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 (ALL) (Rialto Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[330]	EUCTR2014-002146-44	EU-CTR: 2014-002146-44. Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[331]	EUCTR2014-002476-92	EU-CTR: 2014-002476-92. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[332]	EUCTR2015-000733-76	EU-CTR: 2015-000733-76. A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[333]	EUCTR2015-003252-40	EU-CTR: 2015-003252-40. Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003252-40 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[334]	EUCTR2015-005009-35	EU-CTR: 2015-005009-35. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[335]	EUCTR2015-005010-30	EU-CTR: 2015-005010-30. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[336]	EUCTR2016-000227-71	EU-CTR: 2016-000227-71. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[337]	EUCTR2016-001083-11	EU-CTR: 2016-001083-11. D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[338]	EUCTR2016-001935-12	EU-CTR: 2016-001935-12. AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[339]	EUCTR2016-001991-31	EU-CTR: 2016-001991-31. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[340]	EUCTR2016-002044-16	EU-CTR: 2016-002044-16. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[341]	EUCTR2016-002190-35	EU-CTR: 2016-002190-35. 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) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[342]	EUCTR2016-002372-27	EU-CTR: 2016-002372-27. Administration of blinatumomab to one pediatric patient [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[343]	EUCTR2016-003255-30	EU-CTR: 2016-003255-30. 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 Transplantation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[344]	EUCTR2016-004674-17	EU-CTR: 2016-004674-17. 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. A collaborative study of the Interfant network [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[345]	EUCTR2016-004877-42	EU-CTR: 2016-004877-42. 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 patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[346]	EUCTR2016-004942-27	EU-CTR: 2016-004942-27. 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 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942-27 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[347]	EUCTR2017-000766-30	EU-CTR: 2017-000766-30. Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[348]	EUCTR2017-002314-31	EU-CTR: 2017-002314-31. 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 Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[349]	EUCTR2017-002853-13	EU-CTR: 2017-002853-13. 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 Blinatumomab (EWALL-BOLD) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[350]	EUCTR2017-003778-15	EU-CTR: 2017-003778-15. A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[351]	EUCTR2017-004251-23	EU-CTR: 2017-004251-23. National Treatment Program with Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Response and Survival in Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004251-23 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[352]	EUCTR2017-004577-14	EU-CTR: 2017-004577-14. Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[353]	EUCTR2018-001795-38	EU-CTR: 2018-001795-38. ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[354]	EUCTR2018-003350-25	EU-CTR: 2018-003350-25. 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 therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[355]	EUCTR2018-003483-32	EU-CTR: 2018-003483-32. BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[356]	EUCTR2019-001575-37	EU-CTR: 2019-001575-37. Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[357]	EUCTR2019-001947-28	EU-CTR: 2019-001947-28. A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[358]	EUCTR2019-004780-52	EU-CTR: 2019-004780-52. A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous Blinatumomab for the Treatment of adults with Relapsed or Refractory B cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004780-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[359]	EUCTR2020-004498-29	EU-CTR: 2020-004498-29. Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004498-29 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[360]	EUCTR2020-005017-41	EU-CTR: 2020-005017-41. AIEOP-BFM 2017 POLAND - Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005017-41 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[361]	EUCTR2020-006048-15	EU-CTR: 2020-006048-15. Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006048-15 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-3)
EU-CTR			
[362]	EUCTR2021-000213-16	EU-CTR: 2021-000213-16. International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000213-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[363]	EUCTR2021-000677-89	EU-CTR: 2021-000677-89. Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000677-89 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A5
[364]	EUCTR2021-001384-25	EU-CTR: 2021-001384-25. An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001384-25 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[365]	EUCTR2021-006495-16	EU-CTR: 2021-006495-16. Immunogenicity and safety of Sotrovimab (Vir 7831) IV as primary prophylaxis in anti-SARS-CoV-2 vaccine non responders [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006495-16 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[366]	EUCTR2022-000760-21	EU-CTR: 2022-000760-21. A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000760-21 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	A1
[367]	EUCTR2022-001101-52	EU-CTR: 2022-001101-52. Phase 2 study of the infusion of autologous, differentiated, peripheral blood T-cells expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) coupled with 4-1BB and CD3z co-stimulatory regions (ARI-0001 cells) in children and adolescents (from 0 to 18 years) with CD19+ acute lymphoblastic leukaemia resistant or refractory to treatment [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001101-52 [Zugriff: 16.12.2024]. 0000.	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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.2.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie E1910

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Fragestellung E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationschemotherapie mit und ohne Blinatumomab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson-Leukämie-Gen (ABL)-negativer B-Vorläufer Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia), untersucht werden soll. Primäres Studienziel: Primäres Studienziel ist ein Vergleich des Gesamtüberlebens von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie keine minimale Resterkrankung (MRD, Minimal Residual Disease) aufwiesen. Sekundäre Studienziele: • Vergleich von Rezidivfreiem Überleben (RFS, Relapse-Free Survival) zwischen den Behandlungsarmen bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ sind • Gesamtüberleben und RFS bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten (Step 3), die nach zwei Zyklen Blinatumomab MRD-negativ wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren und nach zwei Zyklen Blinatumomab oder der Konsolidierung MRD-negativ blieben. • Untersuchung der Toxizität von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten haben. • Untersuchung der Toxizität des Chemotherapie-Regimes bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten haben. • Beschreibung von Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) erhalten. Hypothese: Nullhypothese: Bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ sind, unterscheidet sich das Risiko zu versterben zu keinem Zeitpunkt zwischen einer Kombinationschemotherapie mit oder ohne Blinatumomab versus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alternativhypothese: Das Risiko, zu irgendeinem Zeitpunkt zu versterben, unterscheidet sich bei diesen Patientinnen und Patienten zwischen beiden Behandlungsarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie (Arm A bzw. Step 1) eine unvollständige Komplettremission (CRi, Complete Remission incomplete) oder Komplettremission (CR, Complete Remission) erreichten und anschließend Hochdosis-Methotrexat zur Intensivierungstherapie erhielten (Arm B bzw. Step 2), wurden zur Konsolidierungstherapie in Step 3 randomisiert bzw. registriert. MRD-negative Patientinnen und Patienten wurden in die Konsolidierungstherapie (entweder Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie oder Arm D: Chemotherapie) randomisiert. MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden in die Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) registriert. Die in früheren Protokollversionen erlaubte Randomisierung von MRD-positiven Patientinnen und Patienten führte dazu, dass einige MRD-positive Patientinnen und Patienten eine Behandlung in der Konsolidierungstherapie erhielten. Die Behandlung in der Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie bzw. Chemotherapie) wird als Step 3 bezeichnet. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Blinatumomab + Chemotherapie) wurden zur Konsolidierung mit zwei Zyklen Blinatumomab, gefolgt drei Zyklen Chemotherapie, einem weiteren Zyklus Blinatumomab, einem Zyklus Chemotherapie und nochmals einem Zyklus Blinatumomab behandelt. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Chemotherapie) erhielten die gleichen vier Zyklen einer Konsolidierungstherapie wie im Interventionsarm. Alternativ konnte bei Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders im Interventionsarm nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (bis nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus) und im Kontrollarm zu jedem Zeitpunkt (bis nach dem 3. Chemotherapie-Zyklus) eine alloHSZT durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten, die die Konsolidierungstherapie abschlossen (sowohl mit Blinatumomab + Chemotherapie als auch mit Chemotherapie), wurden mit einer Erhaltungstherapie (Arm E oder Step 4) weiter behandelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 19.05.2014 randomisiert. Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 15.08.2013 datiert und es gab insgesamt 18 Addenda. Die nachfolgende Übersicht ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen. Eine vollständige Übersicht ist den Studienprotokollen zu entnehmen. Protokoll-Addendum 1 (11.01.2014) • Austausch der bisherigen Version gegen die aktualisierte Version 2.1 von CAEPR (Comprehensive Adverse Event and Potential Risks) Protokoll-Addendum 2 (01.05.2014)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Entfernung von Referenzen und Informationen zu E3903 und Ergänzung von Informationen hinsichtlich der Vorregistrierung aufgrund der Beendigung von E3903; Ergänzung eines neuen Abschnitts 4.1 „Pre-Registration“ - Ergänzung eines Step 0 bezogen auf die zusätzliche Vorregistrierung Protokoll-Addendum 3 (24.11.2014) - Angabe der Zykluslänge in Tagen für jeden Zyklus gemäß den Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)-Empfehlungen - Vollständige Überarbeitung des Appendix, um den revidierten CTEP-Leitlinien für Blinatumomab zu entsprechen Protokoll-Addendum 4 (18.03.2015) - Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.2 von CAEPR vom 11.02.2015 Protokoll-Addendum 5 (07.04.2015) - Ergänzung von Gesamtbilirubin im Serum als Einschlusskriterium für die Induktionstherapie - Beschleunigte Berichterstattung (expedited reporting) für Infektionen und 96-Stunden-Infusionen Protokoll-Addendum 6 (27.04.2016) - Ergänzung eines sekundären Ziels: RFS - Ergänzende Informationen zu den Laboruntersuchungen vor der Registrierung, der Bestimmung von Bilirubin und den Liquor-Untersuchungen Protokoll-Addendum 7 (18.11.2016) - Canadian Cancer Trials Group zu den Studienteilnehmern hinzugefügt - Ergänzung von Methotrexat i.t. im Behandlungsplan gemäß Standardpraxis - Ergänzung von Methotrexat i.t. zur Erhaltungstherapie gemäß der Standardpraxis - Korrektur des Behandlungsplans mit Cytarabin im Konsolidierungszyklus 3 gemäß Studienschema und Abschnitt 5 Protokoll-Addendum 8 (04.01.2017) - Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.3 von CAEPR vom 28.07.2016 Protokoll-Addendum 9 (13.03.2017) - Ergänzung eines Behandlungsplans mit Rituximab - Ergänzung von Rituximab und CD20 als Stratifizierungsfaktoren - Änderung der Einschlusskriterien: Erweiterung der Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit bekannter Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion Protokoll-Addendum 10 (09.06.2017): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 11 (18.08.2017): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 12 (27.10.2017) - Revidierte Induktionstherapie – Zyklen 1-2, Ergänzung der Methotrexat-Verabreichung um +/- 1 Tag. Revidierte Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) –

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklen 1, 2, 3 und 5, und Konsolidierungstherapie (Chemotherapie), Zyklen 1-4 Ergänzung der Methotrexat-Verabreichung, um +/- 1 Tag. • Ergänzung des Hinweises auf die Verabreichung von Hydroxyurea und Kortikosteroide vor der protokollgemäßen Therapie • Klärung der Zulassungskriterien für die Durchführung von Knochenmarksbiopsien und -aspiraten, um mit den Parametern in Abschnitt 7.1 übereinzustimmen • Neuformulierung der ausschließenden Behandlungsschemata für HIV-positive Patientinnen und Patienten gemäß den CTEP-Empfehlungen, die mit der Genehmigung von Addendum 9 vorgelegt wurden • Aktualisierung der folgenden Abschnitte gemäß der überarbeiteten Cancer Trials Support Unit (CTSU)-Sprache: CTEP-Registrierungsverfahren, Herunterladen von Dokumenten zur Standortregistrierung, Anforderungen für die E1910-Standortregistrierung, Einreichung von Zulassungsunterlagen, erforderliche protokollspezifische Zulassungsunterlagen, Überprüfung des Registrierungsstatus des Standorts und Patientenregistrierung • Ergänzung des Hinweises zu Fällen von Natriumbicarbonat-Knappheit • Überarbeitung des abschließenden Hinweises zur Mercaptopurin-Dosierung bei Allopurinol-Verabreichung, um mit Abschnitt 8.10.7 übereinzustimmen • Überarbeitung zur Klärung der Wiederherstellungskriterien für die absolute Neutrophilenzahl (ANC)- und die Thrombozytenwerte, in Übereinstimmung mit den Kriterien der anderen Zyklen. Der Absatz zu den Blinatumomab-Infusionsbeutel wurde überarbeitet, um Informationen über 7-Tage-Infusionen (16 Stunden) mit bakteriostatischem Natriumchlorid zu ergänzen • Einfügen von Abschnitt 9.2 „Summary of Design Changes and Rationale“ zur Begründung des erhöhten Stichprobenumfangs und um die Studienstatistiken zum Stand vom 8. August 2017 einzuschließen. Die nachfolgenden Abschnitte wurden entsprechend nummeriert. Protokoll-Addendum 14 (23.05.2018) • Aktualisierung des Studien-Flow-Charts: • Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung MRD-positiv sind, werden zu Step 3 der Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) zugeteilt. • Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung MRD-negativ sind, werden zu Step 3 weiter in die Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie oder Chemotherapie) randomisiert. • Entfernung des MRD-Status als Stratifizierungsfaktor • Informationen zur beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA (Food and Drug Administration) • Änderung der Studienziele: • Neues primären Zielkriterium 2.1.1: Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten, die nach der Induktion und Intensivierung MRD-negativ sind (aufgrund der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiver ALL im März 2018

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durch die FDA wurden MRD-positive Patientinnen und Patienten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr randomisiert) - Entfernung der primären Zielkriterien 2.1.2 und 2.1.3: Vergleich der Überlegenheit von Blinatumomab bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten - Änderung der sekundären Studienziele 2.2.1 und 2.2.2: Vergleich der Endpunkte bei MRD-negativen anstatt MRD-positiven Patientinnen und Patienten - Änderung der Studienziele bezogen auf Laboruntersuchungen: Vergleich des Gesamtüberlebens und RFS bei Patientinnen und Patienten mit oder ohne BCR-ABL-ähnliche Phänotypen - Überarbeitung von Abschnitt 5.2.1.6.1: Einschluss von Patientinnen und Patienten mit zentralem Nervensystem (ZNS)-Befall der Kategorie 2 (CNS2, Central Nervous System Involvement Category-2) - Aufnahme der ursprünglich geplanten statistischen Analysen vor der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA - Anpassung der statistischen Analysen aufgrund der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA - Überarbeitung der Empfehlungen bei Schwangerschaftsverlust und Tod des Neugeborenen gemäß Allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5 Protokoll-Addendum 15 (11.02.2019) - Änderung der Bezeichnung des Studienarms „Course V“ in der Erhaltungstherapie - Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.4 von CAEPR vom 30.10.2018 Protokoll-Addendum 16 (23.09.2019): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 17 (03.12.2019) - Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.5 von CAEPR vom 04.09.2019 (Abschnitt 5.9) - Ergänzung der Anmerkungen zu den Meldeanforderungen für Infektionen des Grades 4 (Abschnitt 5.9) Protokoll-Addendum 18 (30.01.2023) - Ergänzende Information (Abschnitt 5.3.2.2), dass die Behandlung für bis zu 28 Tage ausgesetzt werden kann, wenn die Unterbrechung nicht mit einem UE (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Probleme beim Zugang zur Versorgung) in Zusammenhang steht. Der Grund für die Verzögerung muss in der Patientenakte dokumentiert werden. - Änderungen in Tabelle 5.1: die Dauer einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE wird in den mittleren zwei Zeilen von acht bis 14 Tage auf acht bis 28 Tage geändert. Die Dauer einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE wird von > 14 auf > 28 Tage geändert, bevor die Behandlung endgültig abgesetzt werden muss.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung in Abschnitt 5.3.2.2, um die Wiederaufnahme der Behandlung mit Blinatumomab nach weniger als 28 anstatt weniger als 14 Tagen zu ermöglichen. Der ursprüngliche Statistische Analyseplan (SAP, Statistical Analysis Plan) ist auf den 27.01.2023 datiert und es gab vor dem Datenschnitt zum 23.06.2023 zwei Amendments. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend zusammengefasst. Amendment 1, Version 2.0 (20.04.2023) • Aktualisierung der Definition von RFS: Zur Zensierung wird aus Gründen der Konsistenz mit den Zensierungsregeln für das Gesamtüberleben und RFS2 das Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt herangezogen. • Aktualisierung der Stratifizierungsfaktoren wie CD20 und Rituximab: Es wurde die Kategorie „nicht erhoben“ hinzugefügt, da CD20 und Rituximab erst ab Mitte der Studie als Stratifizierungsfaktoren ergänzt wurden. • Definition von Baseline: Als Baseline gilt die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3. Damit soll gewährleistet werden, dass der Baseline-Wert den Untersuchungen (z. B. Complete Blood Count (CBC)) ordnungsgemäß am Tag und vor der ersten Dosis in Step 3 zugeordnet wird. Amendment 2, Version 3.0 (31.05.2023) • Aktualisierung der Definition von Baseline für alle randomisierten/registrierten Patientinnen und Patienten: • Alle Variablen mit einem klar definierten Untersuchungszeitpunkt, wenn nicht anders angegeben: Als Baseline gilt die letzte Untersuchung zu oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3 (einschließlich einer Konditionierung für eine protokollgemäße alloHSZT). Für den Fall, dass keine protokollgemäße Behandlung in Step 3 verabreicht wurde, gilt die letzte Untersuchung zu oder vor dem Datum der Randomisierung / Registrierung für Step 3 als Baseline. • Körperoberfläche (BSA, Body Surface Area) und Körpergewicht: Die letzte, nicht fehlende Untersuchung vor oder nach dem zuvor genannten Referenzdatum gilt als Baseline. • Laborwerte (Abschnitt 9.6.3): Baseline ist wie oben angegeben definiert. • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment emergent adverse events): Der Hinweis, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat Blinatumomab als TEAE gelten, wurde gelöscht, um sicherzustellen, dass nur UE in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab als TEAE gezählt werden. • Definition des Datums des letzten Kontakts: • Entspricht das Datum des letzten Kontakts dem Sterbedatum, gilt der letzte vorherige Kontakt als letztes Datum des letzten Kontakts.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Wenn kein Datum des letzten Kontakts vorliegt (d. h. die Patientin oder der Patient vorzeitig verstorben ist), gilt der Tag vor dem Sterbedatum als Datum des letzten Kontakts (letzter Tag, an dem die Patientin oder der Patient nachweislich noch lebte). • Definition von RFS und RFS2: Bei einigen Patientinnen und Patienten ist bereits vor dem RFS-Referenz-datum ein Rezidiv aufgetreten (d. h. vor dem Zeitpunkt der Randomisierung), sodass diese Patientinnen und Patienten zu Beginn der Untersuchung des RFS nicht rezidivfrei waren. Um sicherzustellen, dass alle Patientinnen und Patienten in die Intention-to-Treat (ITT)-Analyse eingehen, sollten diese Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des RFS-Referenzdatums zensiert werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Eignungskriterien für Step 1: Kriterien für den Einschluss (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll): • Alter zwischen ≥ 30 und ≤ 70 Jahren (3.2.1) • Erstdiagnose einer B-ALL mittels Immunphänotypisierung (Knochenmark oder Blut). Patientinnen und Patienten mit myeloischer Antigen-Expression konnten an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, der Immunphänotyp war eindeutig lymphatischer Natur (3.2.1) • Knochenmarksbiopsie oder -aspiration spätestens 1 Woche vor der Registrierung (3.2.2) Zytogenetische Analyse von vorzugsweise Knochenmark oder zirkulierenden Blutblasten, falls diese in ausreichender Zahl vorhanden waren; Fluoreszenz-InSitu-Hybridisierung (FISH)-Testung auf häufige genetische Anomalien bei B-ALL. FISH-Testung auf häufige ALL Anomalien der B-Linie, einschließlich t(9; 22) (BCR/ABL1), t(12; 21) (ETV6/RUNX1), t(1; 19) (PBX1/TCF3), +4,+10,+17, (Cen4/Cen10/Cen17), t(11q23; var), (MLL), del(9p) (CDKN2A/Cen9) und t(14; var) (IGH) wird empfohlen. Falls nur wenige zirkulierende Blasten vorhanden waren oder die Knochenmarksprobe ungeeignet war, konnte die Patientin oder der Patient dennoch in die Studie aufgenommen werden (3.2.4). • Laboruntersuchungen innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Registrierung sowie direktes Bilirubin im Serum < 2 mg/dl oder Gesamtbilirubin im Serum ≤ 3 und Serum-Kreatinin < 2 mg/dl (nicht zutreffend bei leukämischer Infiltration der Leber) (3.2.6) • Humanes Leukozytenantigen (HLA)-Typisierung (A, B, C, DR und DQ) oder schriftliche Erklärung für das Fehlen der HLA-Typisierung (3.2.7) • Einschluss von Patientinnen und Patienten mit bekannter HIV-Infektion unter den nachfolgend genannten Bedingungen (3.2.9): ○ Keine Erworbenes Immun-Schwäche-Syndrom (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome) bedingten Komplikationen aus der Anamnese bekannt, ausgenommen eine niedrige Zahl an CD4-positive T-Zellen ($< 200/\text{mm}^3$) vor Einleitung der antiretroviralen Kombinationstherapie. Eine niedrige Zahl an CD4-positiven T-Zellen während der Studie sollte nicht als Ausschlussgrund dienen, da diese Folge der Leukämie sein kann.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Gesund in Bezug auf die HIV-Erkrankung mit einer fast normalen Lebenserwartung, ausgenommen der Leukämie selbst ○ HIV-Viruslast im Serum < 200 Kopien/mm³ ○ Behandlung mit antiretroviraler Kombinationstherapie bei minimalem pharmakokinetischen Interaktionspotential mit der Studientherapie und minimaler, überlappender Toxizität mit der protokollgemäßen Therapie ○ Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die folgende Arzneimittel erhalten: Protease-Inhibitoren, Arzneimittel zur einmal täglichen Anwendung mit Cobicistat, Stavudin oder Regime mit Stavudin oder Zidovudin ○ Folgende Regime werden empfohlen: Integrase-Inhibitor Dolutegravir in Kombination mit Disoproxil-Fumarat/Emtricitabin oder in Kombination mit Tenofovir/Alafenamid/Emtricitabin • Feststellung einer normalen kardialen Ejektionsfraktion vor Einleitung der Behandlung durch eine Radionuklid-Bildgebung (MUGA, Multiple-Gated-Acquisition) oder ein Echokardiogramm innerhalb von 4 Wochen vor der Registrierung (Ejektionsfraktion ≥ 40 % in Ruhe oder ≥ 5 % Anstieg unter Belastung), fraktionelle Verkürzung im Echokardiogramm ≥ 24 % oder innerhalb des institutseigenen Normbereichs (3.2.13) • Frauen im gebärfähigen Alter müssen entweder sexuelle Abstinenz ausüben oder 2 hocheffektive Verhütungsmethoden während und über mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie anwenden (3.2.15) • Negativer Schwangerschaftstest (Blut oder Urin) innerhalb von zwei Wochen vor der Registrierung bei allen Frauen im gebärfähigen Alter. Eine Frau gilt, unabhängig von ihrer sexuellen Orientierung und unabhängig davon, ob sie sich einer Eileiterligatur unterzogen hat, unter den folgenden Bedingungen als gebärfähig: ○ Keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie oder ○ Nicht seit mindestens 24 aufeinander folgenden Monaten in der Menopause (d.h. Menstruation zu irgendeinem Zeitpunkt in den letzten 24 Monaten) (3.2.15) • Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während und über mindestens drei Monate nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zwei hocheffektive Verhütungsmethoden anzuwenden (3.2.16) • Männer mit einer schwangeren Partnerin müssen bereit sein, Kondome während sexueller Aktivität zu nutzen während und über mindestens drei Monate nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (3.2.16). • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0-3 (3.2.17) • Schriftliche Einverständniserklärung (3.2.18) Wesentliche Ausschlusskriterien (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll): • Patientinnen und Patienten mit reifzelliger B-ALL (Burkitt-ähnliche Leukämien) (3.2.2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nachweis des Philadelphia-Chromosoms mittels konventioneller zytogenetischer Methoden, FISH und / oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR, Polymerase Chain Reaction). Bei negativem Testergebnis mittels konventioneller Methoden war eine zusätzliche Testung mittels FISH oder PCR auf BCR/ABL erforderlich, um okkulte Translokationen auszuschließen (3.2.3) • Patientinnen und Patienten, die für eine weitere aktive Krebserkrankung unter Behandlung stehen (3.2.5) • Patientinnen und Patienten mit anderen Organschäden oder Gesundheitsproblemen, die das Behandlungsergebnis gefährden können (z. B. psychiatrische Erkrankungen, Drogenmissbrauch oder Schwangerschaft) (3.2.8) • Andere hämatologische Erkrankung aus der Anamnese bekannt (3.2.10) • Myokardinfarkt in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb der letzten 3 Monate), nicht kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz oder nicht kontrollierte Herzrhythmusstörung (3.2.11) • Frühere oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose oder andere bedeutsame ZNS-Erkrankungen (3.2.12). • Nicht kontrollierte, aktive Infektion (3.2.14) • Schwangere oder stillende Frauen aufgrund der teratogenen Chemotherapie sowie Frauen, die während und über mindestens drei Monate nach Abschluss der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden oder stillen (3.2.15). Wesentliche Eignungskriterien für die Post-Induktionstherapie vor der Intensivierung – Step 2 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) • ECOG-Performance-Status 0-2 (3.3.1) • Erreichen einer CR oder CRi (3.3.2) und Erhalt der CR oder CRi gemäß der Ergebnisse der Bluttests (3.3.3) • Negativer ZNS-Befund (CSF, Cerebrospinalflüssigkeit) in Bezug auf die Leukämie (3.3.4) • Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen in Zusammenhang mit der Induktion (3.3.5) • Abklingen jeder bedeutsamen medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.3.6). • Laboruntersuchungen innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Registrierung sowie Serum-Kreatinin $\leq 2,0$ mg/dl, direktes Bilirubin im Serum < 2 mg/dl oder Gesamtbilirubin im Serum ≤ 3 mg/dl und AST und ALT < 3-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (3.3.7) Wesentliche Eignungskriterien vor der Randomisierung oder Zuteilung zur Behandlung mit oder ohne Blinatumomab – Step 3 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) • ECOG-Performance-Status 0-2 (3.4.1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientinnen und Patienten in Remission gemäß der Ergebnisse der Bluttests sowie Bestätigung der CR oder CRi durch eine erneute Biopsie und Aspiration des Knochenmarks (3.4.2) • Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit der Behandlung (3.4.3) • Abklingen jeder bedeutsamen medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.4.4) • Direktes oder Gesamtbilirubin < 1,5-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (sofern nicht im Zusammenhang mit der Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) und Serum-Kreatinin < 1,5-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Randomisierung) (3.4.5) • Die Knochenmarks-Aspirate müssen an das „ECOG-American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Leukemia Translational Research Laboratory“ zur zentralen Bestimmung der MRD versandt werden (3.4.6) Wesentliche Eignungskriterien für eine allogene Transplantation (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) • Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders. Hinsichtlich der Spenderin bzw. des Spenders gab es keine Einschränkungen (3.5.1) • Die Patientinnen und Patienten müssen die Eignungskriterien für Step 3 (siehe oben, Nr. 3.4) erfüllen (3.5.2) • Die Patientinnen und Patienten müssen als zuverlässig genug eingeschätzt werden, um die Behandlung, einschließlich des follow-up einzuhalten, und ein soziales Umfeld haben, das sie dabei unterstützt (3.5.3). Wesentliche Eignungskriterien für die Erhaltungstherapie – Step 4 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) • ECOG-Performance-Status 0-3 (3.6.1) • Patientinnen und Patienten in Remission gemäß der Ergebnisse der Bluttests sowie Bestätigung der CR oder CRi durch eine erneute Biopsie und Aspiration des Knochenmarks (3.6.2) • Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit der Behandlung (3.6.3) • Abklingen jeder medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.6.4)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 77 Studienzentren in den USA, Kanada und Israel durchgeführt. Sponsor der Studie war das National Cancer Institute (NCI). Das Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Cancer Research Group war für die Organisation und Überwachung der Studie verantwortlich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Step 1 - Induktionstherapie Zur Induktion erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Standardchemotherapie über 2,5 Monate gemäß dem UKALL12/ECOG2993-Protokoll. Patientinnen und Patienten unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		55 Jahren erhielten zusätzlich Pegaspargase und CD20-positive Patientinnen und Patienten optional Rituximab. Step 2 - Intensivierungstherapie Patientinnen und Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten, erhielten eine Intensivierung mit Hochdosis-Methotrexat und Pegaspargase zur ZNS-Prophylaxe. Step 3 – Randomisierung – Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie bzw. Chemotherapie) MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten wurden auf Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie oder Chemotherapie allein randomisiert. Nach der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab im März 2018 wurden alle Patientinnen und Patienten mit ALL, die nach der Intensivierung noch MRD-positiv waren, dem Interventionsarm (Blinatumomab+ Chemotherapie) zugeteilt und nicht mehr randomisiert. Nach hämatologischer Erholung von der Intensivierungs-Chemotherapie ($ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 75 \times 10^9/l$) erhielten alle Patientinnen und Patienten des Interventionsarms (Arm C: Chemotherapie in Kombination mit Blinatumomab) insgesamt vier Zyklen Blinatumomab und vier Zyklen Chemotherapie in folgender Abfolge: zwei Zyklen Blinatumomab, gefolgt von drei Zyklen einer Chemotherapie, einem 3. Blinatumomab-Zyklus, einem 4. Zyklus Chemotherapie und einem 4. Blinatumomab-Zyklus. Die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms (Arm D) erhielten die gleichen vier Chemotherapie-Zyklen wie die des Interventionsarms. Alternativ konnte bei Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders im Interventionsarm nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (bis nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus) und im Kontrollarm zu jedem Zeitpunkt (bis nach dem 3. Chemotherapie-Zyklus) eine alloHSZT durchgeführt werden. Dosierungsschemata: • Blinatumomab (vier Zyklen à 42 Tage): jeweils 28 µg/Tag als Dauerinfusion an den Tagen 1-28, gefolgt von einer 2-wöchigen Erholungsphase • Chemotherapie-Zyklus 1 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² intravenös (i.v.) oder subkutan (s.c.) an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 ○ Methotrexat 12,5 mg intrathekal (i.t.) an Tag 1 (± 1 Tag) ○ Pegaspargase 2.000 IU/m² (1.000 IU/m² bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren) intramuskulär (i.m.) oder i.v. an Tag 5 ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapie-Zyklus 2 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 ($\pm$ 1 Tag) ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapie-Zyklus 3 (42 Tage) ○ Daunorubicin 25 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Vincristin 1,4 mg/m² (höchstens 2 mg) i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Dexamethason 10 mg/m² (höchstens 20 mg) p.o. an den Tagen 1-7 und 15-21 (nur Tage 1-7 bei Patientinnen und Patienten im Alter von $\geq$ 55 Jahren) ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 2 ($\pm$ 1 Tag) ○ Cyclophosphamid 650 mg/m² i.v. an Tag 29 ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 30-33 und 37-40 ○ 6-Mercaptopurin 60 mg/m² peroral (p.o.) an den Tagen 29-42 ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 8 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapie-Zyklus 4 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 ($\pm$ 1 Tag) ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens während der ersten drei Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und ersten zwei Tage der nachfolgenden drei Blinatumomab-Zyklen stationär aufgenommen werden. Nachfolgend konnte die Behandlung im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes ambulant fortgesetzt werden. Die Gabe von Blinatumomab sollte nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden. Im Falle einer Unterbrechung der Infusion aus technischen oder logistischen Gründen sollte diese so kurz wie möglich sein und die Infusion zum frühestmöglichen Zeitpunkt fortgesetzt werden. Jede Unterbrechung länger als eine Stunde sollte dokumentiert werden. Die Infusion wurde von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt erneut eingeleitet, wenn die Unterbrechung länger als vier Stunden andauerte. Die Patientin oder der Patient wurde nach dem Neustart über Nacht stationär überwacht und am nächsten Tag entlassen, sofern keine Komplikationen aufgetreten waren. Die Infusionsdauer vor und nach der Unterbrechung sollte, wenn möglich, insgesamt 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Eine Unterbrechungsdauer von maximal 7 Tagen hatte eine Fortführung des Behandlungszyklus mit Blinatumomab für eine Gesamtdauer von 28 Tagen zu Folge. Bei einer Unterbrechung der Therapie von 8 bis 28 Tagen wurde der Behandlungszyklus erneut in Form eines neuen Behandlungszyklus gestartet, wenn die Therapie vor dem Auftreten des UE bereits 14 Tage oder weniger erfolgte. Betrug die Therapie vor Auftreten des UE mehr als 14 Tage, wurde dieser Behandlungszyklus abgeschlossen und nicht wiederholt. Dauerte die Unterbrechung mehr als 28 Tage an, musste die Behandlung in der Regel dauerhaft abgebrochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. Wenn ein UE während der Unterbrechung auf einen CTCAE Grad ≤ 1 zurückging, konnte die Infusion je nach UE mit einer verringerten Dosierung (9 µg/Tag) wieder aufgenommen werden. Vordefinierte Gründe für eine mindestens temporäre Unterbrechung der Behandlung waren: • UE innerhalb der Chemotherapie, Erkrankungen des Nervensystems oder psychiatrische Erkrankungen* vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), allergische Reaktion, Anaphylaxie oder Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Bilirubin erhöht vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Disseminierte intravasale Koagulopathie vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Thromboembolische Ereignisse von CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Zahl an Neutrophilen bzw. Thrombozyten erniedrigt vom CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CTCAE Grad 4 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Nicht-hämatologische UE vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab *Es wurden spezifische UE vordefiniert, die wahrscheinlich in einem Kausalzusammenhang mit Blinatumomab stehen und bei denen die Blinatumomab-spezifischen Leitlinien zur Dosisanpassung und zum Management galten. Für andere vordefinierte UE treffen diese Bedingungen wahrscheinlich nicht zu, sodass diese Ereignisse entsprechend den institutseigenen Leitlinien gehandhabt werden konnten. Wenn die oben genannten UE in weniger als 28 Tagen soweit abgeklungen waren, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden konnte, aber logistische Schwierigkeiten aufgetreten sind, konnte die Wiederaufnahme der Behandlung um bis zu fünf weitere Tage verschoben werden, ohne dass dies zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führte. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 28 Tagen aus anderen Gründen als UE (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Probleme beim Zugang zur Versorgung) waren zulässig. Der Grund für die Verzögerung musste in der Patientenakte dokumentiert werden. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Stunde vor der Behandlung mit Blinatumomab in jedem Zyklus 20 mg Dexamethason i.v., CD20-positive Patientinnen und Patienten mit Nachweis von Hepatitis B sollten eine leitliniengemäße Prophylaxe mit Lamivudin, Entecavir oder Tenovir erhalten, wenn eine Behandlung mit Rituximab geplant war. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen unter Chemotherapie erforderlich werden. Die Empfehlungen für Dosismodifikationen basieren auf CTCAE Version 4.0.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Falle von Asparaginase-assoziierten Komplikationen wie Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, tiefe Venenthrombose, Hämorrhagie oder Hypertriglyzeridämie konnte die Gabe von Asparaginase verschoben oder abgebrochen werden. Step 4 – Erhaltungstherapie Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab, eine Erhaltungstherapie mit dem POMP-Regime (6-Mercaptopurin, Vincristin, Methotrexat und Prednison sowie Methotrexat und optional Hydrokortison i.t.). Die Erhaltungstherapie wurde 4-6 Wochen nach Beginn des jeweils letzten Zyklus der Konsolidierungstherapie oder nach hämatologischer Erholung (Absolute Neutrophilenzahl [ANC] $\geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 75 \times 10^9/l$) gestartet, je nachdem, welches dieser Ereignisse später auftrat. Die Erhaltungstherapie dauerte in beiden Behandlungsarmen bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungs-Chemotherapie an. Die geplante Gesamttherapiedauer war in beiden Behandlungsarmen identisch. Im Falle von inakzeptabler Myelosuppression waren Dosismodifikation von Thiopurin vorgegeben, je nachdem, ob die Patientin oder der Patient homozygot defizient, heterozygot oder homozygot vom Wildtyp bezüglich Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) war. Der TPMT-Status und / oder die Konzentrationen der Metaboliten von Thiopurin sollten überwacht werden, damit die Dosis entsprechend angepasst werden konnte. Die Dosis von oralem Methotrexat und Thiopurin sollte bei Auftreten von Zytopenien (ANC und / oder Thrombozyten) modifiziert oder bei erneutem Auftreten (ANC $< 500/\mu l$) abgesetzt werden. Für den Fall, dass das direkte Bilirubin auf über 2,0 mg/dl anstieg, sollte die Behandlung mit i.v. und oralem Methotrexat unterbrochen werden und wieder aufgenommen werden, sobald der Wert höchstens 2 mg/dl betrug. Die Behandlung mit oralem Methotrexat sollte ausgesetzt werden, wenn ALT oder AST den oberen Grenzwertebereich bei zwei Messungen im Abstand von mindestens 1 Woche um mehr als das 20-Fache überschritt oder direktes Bilirubin oberhalb von 2 mg/dl lag. Anschließend konnte die Behandlung bei Unterschreiten der Grenzwerte wieder aufgenommen werden. Bei Mukositis vom Grad 3 oder 4 sollte die Dosis von oralem Methotrexat reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Auch bei Auftreten von schwerer Diarrhö oder Erbrechen, renaler oder urogenitaler oder anderer Toxizität, die vermutlich mit oralem Methotrexat im Zusammenhang steht, sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden, bis sich die Symptome soweit normalisiert hatten, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden konnte. Option alloHSZT Bereits bei Registrierung einer Patientin oder eines Patienten für die Studie mussten die Prüfarzte angeben, ob diese für eine alloHSZT in Frage kommen oder nicht. Anstelle der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie konnten die Patientinnen und Patienten bei Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders eine alloHSZT erhalten (im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Interventionsarm nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen bis nach dem 2. Chemotherapie-Zyklus, im Kontrollarm zu jedem Zeitpunkt bis nach dem 3. Chemotherapie-Zyklus). Unterstützende Behandlung Nach Bedarf erfolgte in beiden Studienarmen und während der gesamten Studie eine unterstützende Behandlung für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr, sowie mit Antiemetika, Antipyretika oder Blutprodukten. Während der Induktion, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie mit Chemotherapie konnten im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers hämatopoetische Wachstumsfaktoren eingesetzt werden, jedoch nicht zusammen mit alkylierenden Substanzen, Anthrazyklinen oder Antimetaboliten sowie Blinatumomab.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten • Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten mit alloHSZT • Vergleich des Gesamtüberlebens und RFS der Patientinnen und Patienten, die bei Randomisierung (Step 3) MRD-positiv waren und nach zwei Zyklen Blinatumomab MRD-negativ wurden, mit dem der Patientinnen und Patienten, die bei Randomisierung MRD-negativ waren und nach zwei Zyklen Blinatumomab oder Konsolidierungschemotherapie MRD-negativ blieben Sekundäre Sicherheitsendpunkte: • Toxizität von Blinatumomab (Inzidenz und Schwere von UE) • Toxizität des Chemotherapie-Regimes (Inzidenz und Schwere von UE) Sicherheitsendpunkt bezogen auf Laboruntersuchungen • Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung Definition der wichtigsten Endpunkte: • Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Patientinnen und Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Liegt der Todeszeitpunkt nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts, wird das letzte Datum vor dem Datenschnitt verwendet, an dem die Patientin oder der Patient noch lebte. • RFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Step 3 Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Tod ohne vorher dokumentierte Rezidive. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patientinnen und Patienten ohne Datum des letzten Kontakts oder Patientinnen und Patienten, die vor dem Referenzierungsdatum ein Rezidiv entwickelten, wurden zum Referenzierungsdatum zensiert. Liegt der Zeitpunkt des Rezidivs nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Zeitpunkt des Datenschnitts wird das letzte Kontaktdatum vor dem Datenschnitt als Zensierungsdatum verwendet. - Ein Rezidiv nach Erreichen einer CR/CRi war folgendermaßen definiert: - Nachweis von Blasten im peripheren Blut > 5% Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar sind (z. B. Regeneration des Knochenmarks) - Bei isoliertem Rezidiv im ZNS: Knochenmarkbiopsie zur Abklärung - Eine CR war folgendermaßen definiert: - Ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller drei Linien im Knochenmark ≤ 5 % Blasten im Knochenmark - Keine leukämischen Blasten im peripheren Blut - Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) - Keine extramedulläre Leukämie - Eine CRi war definiert als CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Thrombozyten > 75 aber $< 100 \times 10^9/l$ [> 75.000 aber $< 100.000/mm^3$), unabhängig von einer Transfusion) oder unvollständige Erholung der Neutrophilenzahl $> 0,75$ aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750 aber $< 1.000/mm^3$)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen der Zielkriterien vorgenommen: - RFS als zusätzlicher sekundärer Endpunkt (Addendum 6 vom 27.04.2016) - Änderung des primären Endpunkts (Addendum 14 vom 23.05.2018): Vergleich von Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten Demzufolge Entfernung der primären Endpunkte 2.1.2 und 2.2.2 bei MRD-positiven (Begründung s. u. 3b) - Änderung der sekundären Endpunkte 2.2.1 und 2.2.2 (Addendum 14 vom 23.05.2018): Vergleich zwischen den Behandlungsarmen bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten, nicht bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten - Änderung eines Endpunkts bezogen auf Laboruntersuchungen (Addendum 14 vom 23.05.2018): Vergleich von Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten mit und ohne BCR-ABL-ähnlichem Phänotyp - Änderung der Definition von RFS (SAP v 2.0 vom 20.04.2023): Zur Zensierung wurde aus Gründen der Konsistenz mit den Zensierungsregeln für das OS und RFS2 das Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt herangezogen. - Post-hoc-Analysen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Gesamtüberleben und RFS unabhängig vom MRD-Status zwischen Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie ○ Gesamtüberleben und RFS bei MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten ○ RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten mit Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Untersuchung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten etwa 488 Patientinnen und Patienten mit BCR/ABL-negativer B-Vorläufer ALL im Alter zwischen 30 und 70 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Die Fallzahlschätzung basiert auf der Annahme, dass 190 Patientinnen und Patienten (39 % von 488 Patientinnen und Patienten) MRD-negativ sind und auf die Behandlung mit oder ohne Blinatumomab randomisiert werden. Nach Adjustierung für sequenzielles Monitoring weist die Studie bei erwartungsgemäß 190 MRD-negativen Patientinnen und Patienten eine Power von 80 % auf, um eine Abnahme des Hazard Ratio (HR) um 45 % im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm nachzuweisen zu können. Bei einem einseitigen Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau von 0,025 und unter der Annahme eines zweijährigen Follow-up, wird erwartet, dass die 3-Jahresüberlebensrate von 45 % auf 64 % ansteigt. Basierend auf diesen Annahmen sind 94 Ereignisse erforderlich.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie wurde regelmäßig durch das ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee (DSMC) überwacht. Interimsanalysen des primären Endpunkts Es waren jährliche Interimsanalysen (Zwischenanalysen) seitens des ECOG-ACRIN DSMC geplant, die erste Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Futilität bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten von mindestens 24 Ereignissen (25 % der antizipierten Information, d. h. Todesfälle). Die Interimsanalysen sollten so lange fortgeführt werden bis entweder die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllt waren oder die antizipierten Ereignisse eingetreten waren. Bei einem nur geringen Informationsgewinn konnte auf die jährlichen Interimsanalysen verzichtet werden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I bei den Interimsanalysen zur Wirksamkeit zu kontrollieren, wurde eine trunkierte Lan-DeMets-Fehler-Spending-Funktion mit der O'Brien-Fleming (O-F)-Grenze verwendet. Falls bei einer der geplanten Interimsanalysen die O-F-Obergrenze zur Wirksamkeit überschritten wurde, konnte das DSMC die Studie bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten aufgrund vorzeitig nachgewiesener Wirksamkeit beenden. Das ECOG-ACRIN DSMC hat im Juli 2022 die dritte geplante Interimsanalyse durchgeführt. Der Überlebensvorteil zugunsten von Blinatumomab + Chemotherapie war so groß, dass die vordefinierte Stoppregel hinsichtlich der Wirksamkeit erfüllt war. Die dritte Interimsanalyse wurde somit zur Primäranalyse. Das follow-up der Studie dauert noch an.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorzeitiger Abbruch aufgrund von Schaden oder mangelnder Wirksamkeit Die Studie wurde überwacht, um sie im Falle eines Schadens oder aus Gründen der Futilität in Bezug auf das Gesamtüberleben bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten vorzeitig zu beenden. Falls das untere 95 %-KI des HR (für den Vergleich von Blinatumomab vs. kein Blinatumomab) bei der ersten Interimsanalyse (25 % der Information) größer als 1 war, konnte das DSMC daraus einen Schaden von Blinatumomab ableiten. Nachdem etwa 49 % der Information (entsprechend 46 Ereignisse) vorlag, sollten die Ergebnisse erstmals und nachfolgend jährlich hinsichtlich Unwirksamkeit überwacht werden. Die Bewertung erfolgte anhand der von Freidlin et al. vorgeschlagenen Grenzen LIB20 (Linear 20 % Inefficacy Boundaries). Falls das geschätzte HR bei einer der Interimsanalysen größer als der Cut-off-Wert nach der LIB20 Grenze war, konnte das Data Management and Biostatistics Core (DMBC) empfehlen, dass Blinatumomab bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten unwirksam („futil“) ist. Vorzeitiger Abbruch aufgrund von Sicherheitsbedenken Wie bei allen ECOG-ACRIN-Studien wurden halbjährlich Interimsanalysen zur Sicherheit durchgeführt. Da zu Studienbeginn wenig über die Toxizität von Blinatumomab in der vorliegenden Therapiesituation bekannt war, wurde die Sicherheit von Blinatumomab bei den ersten 50 Patientinnen und Patienten anhand der Grad 5 Ereignisse während der ersten zwei Zyklen bewertet. Je nach Anzahl an Grad 5 Ereignissen konnte das DMSC eine Empfehlung abgeben, die Studie zu beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe des ECOG-ACRIN Patient Registration Systems (PRS) unter Einsatz eines computergestützten Zufallszahlengenerators zur Erzeugung permutierter Blöcke von Behandlungs-codes für jedes Stratum.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen und Patienten wurden bei der 1:1 Randomisierung auf den Interventionsarm oder den Kontrollarm nach den folgenden Faktoren stratifiziert: ○ Alter: < 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre ○ MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie: positiv vs. negativ ○ CD20-Status zu Studienbeginn: positiv vs. negativ ○ Rituximab-Anwendung oder geplante Anwendung: ja vs. nein ○ alloHSZT: Geplant vs. nicht geplant Nach der Zulassungserweiterung gemäß Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung dem Interventionsarm (Blinatumomab + Chemotherapie) zugeteilt (s. Item 5).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	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	s. Item 8a
10	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?	Wie bei allen NCI's National Clinical Trials Network (NCTN)-Studien melden die Prüfzentren die Patientinnen und Patienten über das Oncology Patients Enrollment Network (OPEN) an, das die Informationen an das PRS-System weiterleitet. Das PRS-System bestimmt dann die Behandlungszuteilung und überträgt die Zuteilung zurück an OPEN.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: - Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle Patientinnen und Patienten, die zu Step 3 randomisiert und nach der Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie zentral als MRD-negativ bewertet wurden. - Das ITT-Analysis-Set (ITT) entspricht dem FAS-Set.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das Safety-Analysis-Set (SAS) umfasste alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. • Das Induction/Intensification-Safety-Analysis-Set umfasste alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zur Induktion/Intensivierung erhalten hatten. • Das Blinatumomab-Safety-Analysis-Set umfasste alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis Blinatumomab gemäß Protokoll erhalten hatten. Aus der Analyse ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die Blinatumomab nicht gemäß Protokoll erhalten hatten. • Das Per-Protocol-Analysis-Set (PPAS) umfasste alle Patientinnen und Patienten des FAS, ausgenommen Patientinnen und Patienten mit folgenden Protokollverletzungen: ○ Nichteinhaltung der Behandlung (non-compliance) in Step 3 ○ Patientinnen und Patienten, die zwar randomisiert, aber für die Behandlung in Step 3 ungeeignet waren • Das Post 2 Cycles MRD Negative-Analysis-Set (P2MS) umfasste alle Patientinnen und Patienten, die erst nach zwei Zyklen Blinatumomab oder Konsolidierungstherapie MRD-negativ waren. • Das Step 3-Analysis-Set umfasste alle Patientinnen und Patienten, die in Step 3 randomisiert oder registriert wurden, ungeachtet ihres MRD-Status in Step 3. • Das Step 3-Safety-Analysis-Set umfasste alle Patientinnen und Patienten des Step 3-Analyse-Sets, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. • Das Step 3 MRD Positive-Analysis-Set umfasste alle Patientinnen und Patienten des Step 3-Analyse-Sets, die, bezogen auf den protokollspezifischen Grenzwert von 10^{-4}, zu Step 3 MRD-positiv waren Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden randomisierten Studienarme (Step 3), also auf MRD-negative Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie oder mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden, sofern nicht anders angegeben. Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben Die kritischen Werte für die primäre Analyse des Gesamtüberlebens wurden anhand der Alpha-Spending-Funktion nach Lan-DeMets mit Grenzen nach O'Brien-Fleming bestimmt. Unter Berücksichtigung der Interimsanalysen blieb die Gesamtfehlerrate vom Typ I bei 0,025 (einseitig). • Herangezogener Datensatz: FAS ○ Einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie allein hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Stratifizierungsfaktoren siehe 8b)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells und Kaplan-Meier (KM)-Plots und Quartile. ○ Unterstützende Analyse: HR mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert anhand eines Cox-proportionalen Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Kovariaten CD20-Status (positiv vs. negativ), Rituximab-Anwendung (ja vs. nein), alloHSZT (ja vs. nein) und Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre) als zeitvariable Kovariaten. Analyse der sekundären Endpunkte RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten • Herangezogener Datensatz: FAS ○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8b) ○ KM-Plots, KM-Schätzer zu ausgewählten Zeitpunkten und KM-Quartile (sofern schätzbar) ○ Unterstützende Analyse: siehe Gesamtüberleben RFS2 bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Untersuchung): • Herangezogener Datensatz: FAS ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS (ohne unterstützende Analyse) Gesamtüberleben und RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten nach zwei Zyklen: • Herangezogener Datensatz: P2MS ○ MRD-Gruppen: MRD-positive Patientinnen und Patienten zu Step 3, die nach zwei Zyklen Blinatumomab oder Konsolidierung MRD-negativ sind und MRD-negative Patientinnen und Patienten, die nach zwei Zyklen noch MRD-negativ sind ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS2 Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben: • Herangezogener Datensatz: Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS2
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert wurde mittels eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Traten in einer Subgruppe weniger als 10 Ereignisse auf, wurde diese Subgruppe, falls angemessen, gegebenenfalls mit einer anderen kombiniert. Folgende Subgruppenmerkmale wurden untersucht: • Geschlecht: weiblich vs. männlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ethnie 1: Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas vs. Asiate vs. Schwarz oder Afroamerikaner vs. Eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner anderer pazifischer Inseln vs. Weiß - Ethnie 2: Hispanisch oder Latino vs. nicht Hispanisch oder Latino - Alter: ≥ 18 bis < 35 Jahre vs. ≥ 35 bis < 55 Jahre vs. ≥ 55 bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS durchgeführt: - Primäranalyse bei der PPAS-Population - Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Kovariaten - Primäranalyse mit Zensierung zum Zeitpunkt einer alloHSZT bei der FAS-Population - Primäranalyse mit Zensierung zum Zeitpunkt einer alloHSZT oder Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen antineoplastischen Therapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat, bei der FAS-Population - Unterschied der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time) mit dazugehörigem 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen in Step 3 bei der FAS-Population
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-10 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	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	a) Anzahl aller in Step 3 randomisierten / registrierten Patientinnen und Patienten: N = 286 - Blinatumomab + Chemotherapie: N = 152 (davon 112 bzw. 40 MRD-negativ bzw. MRD-positiv, von letzteren 18 nicht randomisiert*, d. h. 134 randomisierte Patientinnen und Patienten) - Chemotherapie allein: N = 134 (davon 112 bzw. 22 MRD-negativ bzw. MRD-positiv) *18 MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden nicht randomisiert, sondern nach der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA im März 2018 direkt dem Interventionsarm zugeteilt (gemäß Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018). b) Anzahl der Patientinnen und Patienten der FAS-Population (MRD-negative Patientinnen und Patienten), die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben (SAS): N = 223 - Blinatumomab + Chemotherapie: N = 111 - Chemotherapie allein: N = 112

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben berücksichtigt wurden (FAS; MRD-negativ): N = 224 • Blinatumomab + Chemotherapie: N = 112 • Chemotherapie allein: N = 112
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Blinatumomab + Chemotherapie (MRD-negative Patientinnen und Patienten: N = 112): • Weigerung, am follow-up teilzunehmen, oder Einwilligung widerrufen: n = 4 (3,6 %) • Lost to follow-up: n = 1 (0,9 %) • Tod: n = 19 (17,0 %) Chemotherapie (MRD-negative Patientinnen und Patienten: N = 112): • Weigerung, am follow-up teilzunehmen, oder Einwilligung widerrufen: n = 6 (5,4 %) • Lost to follow-up: n = 2 (1,8 %) • Tod: n = 40 (35,7 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 22.05.2014 (Registrierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten) und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Es liegen Daten der Primäranalyse (3. Interimsanalyse) mit Datenschnitt am 23.06.2023 vor. Die Studie umfasst eine: • Vorregistrierungsphase (Step 0) (zentrale Immunphäno-typisierung) • Induktionstherapie (Step 1): ein Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen gefolgt von einem Zyklus Chemotherapie zu 42 Tagen • Intensivierungstherapie (Step 2 bei Patientinnen und Patienten mit CR oder CRi): ein Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen • Randomisierte Konsolidierungstherapie (Step 3 bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten): ○ Interventionsarm: zwei Zyklen Blinatumomab zu je 28 Tage mit einer Erholungsphase von 14 Tagen nach dem ersten Zyklus gefolgt von einer alloHSZT oder drei Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tagen, einem weiteren Zyklus Blinatumomab zu 28 Tagen, einem Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen und nochmals einem Zyklus Blinatumomab zu 28 Tagen ○ Kontrollarm: vier Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tagen • Erhaltungstherapie (Step 4): bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungs-Chemotherapie Die Patientinnen und Patienten werden bis zu 10 Jahre bezogen auf den Behandlungsbeginn hinsichtlich Überleben und Auftreten von Rezidiven nachbeobachtet. Die follow-up-Intervalle nehmen von alle drei Monate (bis < 2 Jahre) auf alle 12 Monate von Jahr 6-10 jeweils bezogen auf den Studieneintritt ab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund der dritten positiven Interimsanalyse ausgelöst, da die vordefinierten Kriterien für einen vorzeitigen Nachweis der Wirksamkeit erfüllt waren (siehe 7b). Das Gesamtüberleben war im Interventionsarm signifikant länger als im Kontrollarm ($p = 0,001$ einseitig). Die Langzeitnachbeobachtung der Studie dauert noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

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

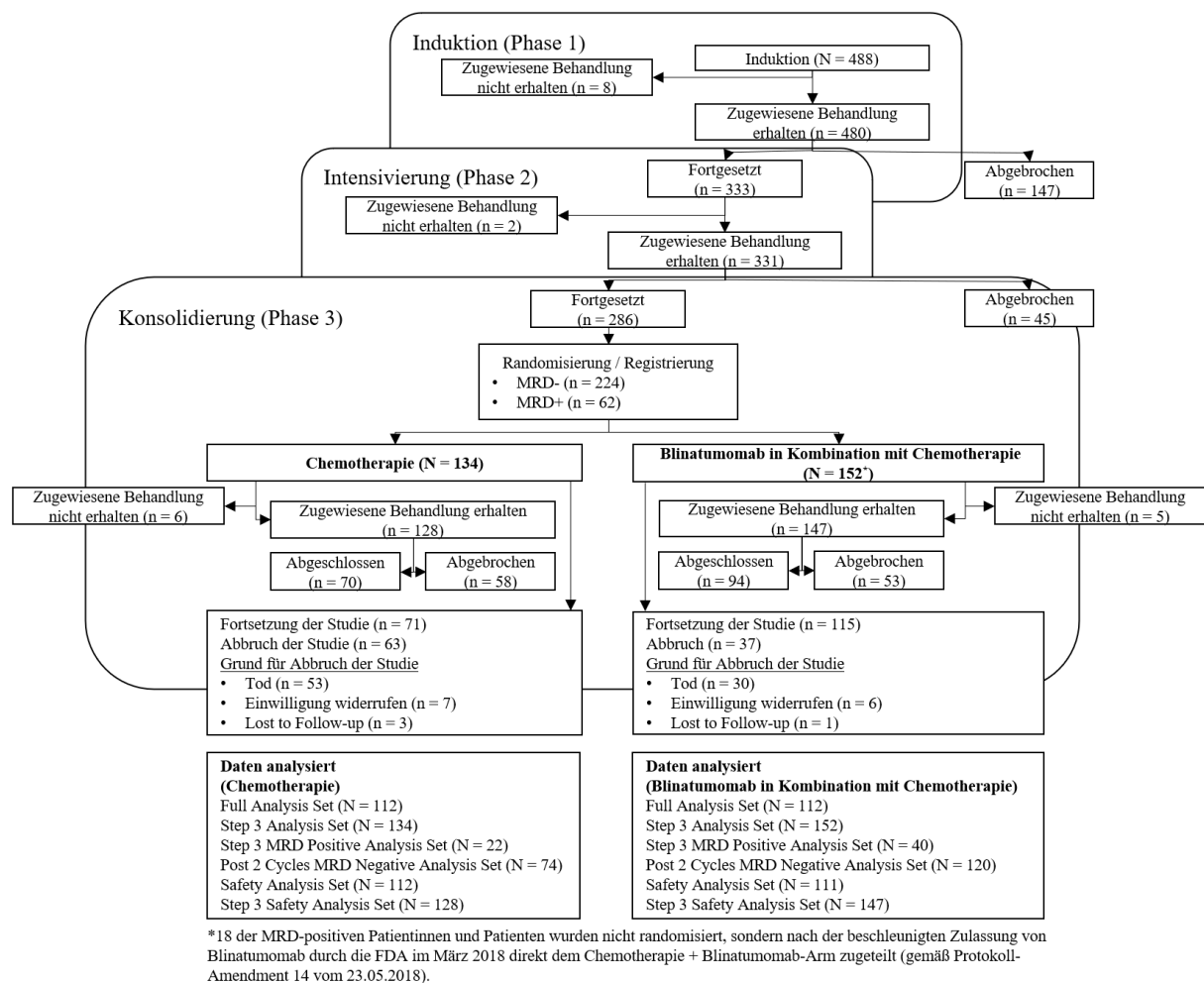


Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie E1910

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie E1910

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR der Studie E1910. A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab (IND# 117467, NSC# 765986) for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults vom 18.10.2023.	A
Studienprotokoll der Studie E1910. A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-negative B lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults vom 20.01.2023.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** à Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig gemäß vordefinierter Stratifizierungskriterien über ein Patientenregistrierungssystem (B).

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** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein Patientenregistrierungssystem durchgeführt (B).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgt keine Verblindung der Patientinnen und Patienten (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ 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 (A, B).

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) 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:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben und gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie E1910 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtüberleben**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, es erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A).

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

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dieses umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen und Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A).

3. 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 für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesamtüberleben, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde (A, B).

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

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

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A).

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 FAS berücksichtigt. Dieses umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen und Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A).

3. 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 für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde (A, B).

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

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rezidivfreies Überleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

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, es erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das SAS berücksichtigt. Dieses umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und

Intensivierungstherapie MRD-negativ waren, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten haben. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patientinnen und Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A).

3. 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 für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der sicherheitsrelevanten Endpunkte (A, B).

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

☐ ja ☒ nein

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

Aufgrund unterschiedlicher Therapieregime kommt es zu verschiedenen Behandlungsdauern und Beobachtungszeiten, die das Verzerrungspotential beeinflussen (A, B).

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (30). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Da die sicherheitsrelevanten Endpunkte patientenberichtete Ereignisse darstellen, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin und den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-22). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-6). Das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte wird daher in der Gesamtschau als hoch eingestuft (A, B).

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

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

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 bezüglich 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 F

Der Anhang 4-G zu Modul 4 F findet sich in einem separaten Dokument.