

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 E

*Behandlung des Hochrisiko-Erstrezidivs einer
Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven
B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie im
Rahmen der Konsolidierungstherapie, im Alter von
 ≥ 1 Monat bis 17 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	34
4.2.5.3 Metaanalysen	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	59
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	77
4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT	78
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	81

4.3.1.3.1.2	Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT	86
4.3.1.3.1.3	MRD-Remission – RCT	92
4.3.1.3.1.4	Kumulative Rezidivinzidenz – RCT.....	96
4.3.1.3.1.5	Rate der alloHSZT in CR	100
4.3.1.3.1.6	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	106
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	122
4.3.1.3.2.1	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	131
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	134
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	134
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	134
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	134
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	135
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	135
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	139
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	140
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	142
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	144
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	144
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	145
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	146
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	146
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	147
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	155
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	156
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	156
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	156
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	156
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	157
4.6	Referenzliste.....	159
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		167
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....		171
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		173

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken).....	175
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	213
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	25
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie 20120215 zur Baseline.....	34
Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab	38
Tabelle 4-5: Herangezogenen Subgruppenvariablen der Studie 20120215	48
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation	71
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	82
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-21: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier (KM)-Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts EFS	86
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für EFS aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für KM-ereignisfreie Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für KM-ereignisfreie Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse) zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-28: Operationalisierung von MRD-Remission	92
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MRD-Remission in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-30: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-31: Operationalisierung von kumulativer Rezidivinzidenz	96
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Rezidivinzidenz in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-33: Ergebnisse für kumulative Rezidivinzidenz aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-34: Ergebnisse für KM kumulative Rezidivinzidenz zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR	100
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Rate der alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-39: Ergebnisse für 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-40: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten.....	106
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-43: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE nach SOC und PT und nach Schweregrad aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-45 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse Neurologische Ereignisse und Infektionen aus RCT (20120215) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit (20120215) dem zu vergleichenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	136
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	136
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	137
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	137
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	140
Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	141
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	141
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	141
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	144
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215.....	148
Tabelle 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	156
Tabelle 4-62: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120215	213
Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120215.....	233

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 20120215	73
Abbildung 4-3: KM-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie	85
Abbildung 4-4: KM-Kurve des EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie	90
Abbildung 4-5: KM-Kurve der Sensitivitätsanalyse zum EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie	91
Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenzfunktion für den Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie	99
Abbildung 4-7: KM-Kurve für das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie	105
Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie 20120215	231

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest)
AIEOP-BFM ALL	Internationales vernetztes Behandlungsprotokoll für Kinder und Jugendliche mit akuter lymphoblastischer Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWG	Anwendungsgebiet
B-ALL	B-Zell-ALL
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BiTE [®]	Bispezifisches T-cell engager Molekül (bispecific T-Cell engager)
C-ALL	Common-ALL (Subtyp der B-Vorläufer-ALL)
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CR2	Zweite komplette Remission
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data monitoring committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
E2A-PBX1	Fusionsgen der Gene E2A und PBX1
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HC1 / HC2 / HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	Bedeutung
HR/IR	High risk / intermediate risk
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
I-BFM SG	International-Berlin/Frankfurt/Münster Study Group
IL3-IGH	Fusionsgen der Gene IL-3 und IGH
IntReALL	International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice response system
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LR	Low risk
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MLL	Mixed lineage leukemia
MMRM	Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures)
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed treatment comparison
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten oder Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N	Anzahl oder Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse
n. b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)

Abkürzung	Bedeutung
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom-positiv / -negativ
PIP	Pediatric investigation plan
p. o.	Peroral (per os)
PT	Preferred term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko (risk ratio)
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
t	Translokationen
TEL-AML1	Chimärer Transkriptionsfaktor, der sich aus den Transkriptionsfaktoren TEL und AML1 zusammensetzt
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WBZ	Absolute Leukozytenzahl
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) im Rahmen der Konsolidierungstherapie, basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Sicherheit (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 E zur Neubewertung von Blinatumomab wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt. Die ZVT ist eine individualisierte Polychemotherapie (z. B. das Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC3)-Regime: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase oder Erwinia-Asparaginase) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 E). Mit der Zulassungsstudie 20120215 liegt eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie vor.

Am 24.06.2021 war für dieses Anwendungsgebiet (AWG) zunächst folgende Zulassung erteilt worden: „BLINCYTO® wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie“ (1). Es erfolgte eine Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer: 2021-08-01-D-703). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss in diesem Verfahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Blinatumomab (2).

Am 23.01.2025 erfolgte die Zulassungserweiterung für Patientinnen und Patienten ab 1 Monat bis < 1 Jahr (3) sowie eine erneute Nutzenbewertung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178) (4). Der G-BA vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (5).

Datenquellen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erststadium einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie 20120215. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der für die Erweiterung des AWG zulassungsbegründenden Studie 20120215 wurde keine weitere Studie als relevant für die oben genannte Fragestellung identifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden bewertungsrelevante Studiencharakteristika der Studie 20120215 aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan (statistical analysis plan, SAP) und dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) extrahiert und hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials bewertet.

Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene ist im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst.

Die Erstbewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG erfolgte anhand der Primäranalyse vom 17.07.2019. Für das Gesamtüberleben wurden in der Erstbewertung zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten, von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angeforderten, Datenschnitt vom 14.09.2020 berichtet. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen der präspezifizierten finalen Analyse vom 22.03.2023 (database snapshot). Diese Analyse hat die längste unverzerrte Nachbeobachtung, weswegen hierbei von der bestmöglichen Evidenzlage auszugehen ist.

Mortalität

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Das Standardziel der Reinduktionstherapie ist das Erreichen einer zweiten komplette Remission (complete remission, CR) und eine anschließende allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT), wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD)-Status der Patientin / des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde nach etwa 58 Beobachtungsmonaten im Studienarm mit Blinatumomab noch nicht erreicht und betrug im HC3-Arm 25,6 Monate. Unter Blinatumomab waren 79,6 % der Patientinnen und Patienten zur letzten Beobachtung am Leben und mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt, während im HC3-Arm nur noch 50,9 % der Patientinnen und Patienten zur letzten Beobachtung am Leben waren. Dieser überragende therapeutische Erfolg durch den Einsatz von nur einem Zyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie spiegelt sich auch in einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 67 % wider (Hazard Ratio [HR]: 0,33; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,16; 0,66]; $p < 0,001$).

Fazit zur Mortalität

Die Behandlung mit Blinatumomab führte zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens pädiatrischer Patientinnen und Patienten und belegt damit einen erheblichen Zusatznutzen; zudem ist höchstwahrscheinlich auch die Heilungsrate deutlich erhöht. Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab gegenüber der ZVT.

Morbidität

In der Studie 20120215 wurden die Endpunkte ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS), MRD-Remission, kumulative Rezidivinzidenz und Rate der alloHSZT in CR, unterstützt durch das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR und die 100-Tage Mortalität nach alloHSZT in CR, zur Erfassung der Nutzenkategorie Morbidität untersucht.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Mittels des Endpunkts EFS konnte eine statistisch signifikante und deutliche Verbesserung der Morbidität gemessen werden. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, wurde unter Blinatumomab mehr als halbiert im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR: 0,35; 95 %-KI [0,20; 0,61]; $p < 0,001$). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur letzten Beobachtung rezidivfrei und am Leben waren, war im Blinatumomab-Arm deutlich höher als im Chemotherapiearm (61,1 % vs. 35,1 %), somit konnte bei etwa jedem vierten Patienten ein Tod oder ein Rezidiv vermieden werden.

MRD-Remission

Die Bestimmung des MRD-Status gehört im klinischen Alltag in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard für ALL-Patientinnen

und -Patienten (6). Die MRD-Remission zum Zeitpunkt der alloHSZT ist ein klinisch bedeutsamer Prognosefaktor für den kurativen Therapieerfolg der Transplantation und hat als maßgeblicher Prädiktor für das Rezidivrisiko großen Einfluss auf die langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit der erkrankten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (7-9). Ein schlechtes molekulares Ansprechen überträgt sich in geringere Überlebenschancen und geht zusätzlich mit einer enormen Belastung für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familie einher. Mit einem Behandlungszyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie konnte die Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission zu erreichen, signifikant erhöht werden (relatives Risiko [risk ratio, RR]: 1,3; 95 %-KI [1,0; 1,6]; $p = 0,029$). So befanden sich am Ende des Behandlungszyklus gemäß Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR)-Analyse nahezu alle der mit Blinatumomab behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (97,9 %) in MRD-Remission, während nur etwa die Hälfte der mit HC3 behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (54,2 %) eine MRD-Remission erreichte.

Kumulative Rezidivinzidenz

Das primäre Ziel der Heilung der ALL geht automatisch mit der Vermeidung eines Rezidivs einher. Bei einem Rezidiv sinkt die Chance auf Überleben und Heilung dramatisch (10, 11); die kumulative Rezidivinzidenz ist somit als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Zudem stellt ein Rezidiv sowohl für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten als auch für deren Eltern und Angehörige eine erhebliche psychische Belastung dar und ist somit von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie erlitten mit 63,2 % vs. 29,6 % mehr als doppelt so viele der mit HC3 behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv als unter Blinatumomab. Mit einer Risikoreduktion um 73 % liegt daher ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter erheblicher Vorteil in Bezug auf die kumulative Rezidivinzidenz für die Therapie mit Blinatumomab vor (HR: 0,27; 95 %-KI [0,15; 0,48]; $p < 0,001$).

Rate der alloHSZT in CR

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie der Standard-Behandlungsansatz mit kurativer Intention, ist allerdings nur bei einer erfolgreichen vorherigen medikamentösen Behandlung Erfolg versprechend und empfohlen (8, 9). Da es sich bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die an dieser klinischen Studie teilnahmen, um Hochrisikopatientinnen und -patienten handelte, war vorgesehen, dass sich alle pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine zweite CR (CR2) erreichten, einer alloHSZT unterziehen, während sie sich in CR befanden. Unter Blinatumomab erreichten über 25 % mehr pädiatrische Patientinnen und Patienten eine CR und wurden transplantiert (Blinatumomab: 51 von 54 Patientinnen und Patienten [94,4 %], HC3: 39 von 57 Patientinnen und Patienten [68,4 %]), womit eine wichtige Voraussetzung für die Heilung erreicht wurde.

Der langfristige Erfolg der alloHSZT ist maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängig. Im Blinatumomab-Arm verstarben 10 von 51 der in CR transplantierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (19,6 %). Dem gegenüber steht eine mehr als doppelt so hohe Mortalität von

51,3 % (20/39) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die vor der alloHSZT in CR mit HC3 behandelt worden waren. Dabei war die mediane Ereigniszeit in einer medianen Beobachtungszeit von 1.742 Tagen im Blinatumomab-Arm nicht erreicht und betrug 1.558 Tage im HC3-Arm. Damit ermöglichte Blinatumomab eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos nach alloHSZT in CR um 70 % (HR: 0,30; 95 %-KI [0,13; 0,69]; $p = 0,002$).

Fazit zur Morbidität

In Summe wurde unter Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 eine MRD-Remission signifikant häufiger erreicht und deutlich mehr pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten eine alloHSZT in CR erhalten. Darüber hinaus erlitten weniger als halb so viele mit Blinatumomab behandelte pädiatrische Patientinnen und Patienten ein Rezidiv. In der Gesamtschau lässt sich durch diese klinisch hochrelevanten Vorteile für die Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Blinatumomab im Vergleich zur ZVT ableiten.

Sicherheit

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) ist zu berücksichtigen, dass ALL-Patientinnen und -Patienten bereits durch die Grunderkrankung selbst sowie aufgrund der intensiven Vortherapien (Erstlinientherapie sowie 3 Chemotherapieblöcke zur Induktion bzw. Konsolidierung unmittelbar vor Studienbeginn) (immun)geschwächt sind und daher bereits bei Studienbeginn eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustands vorliegt. Viele Patientinnen und Patienten leiden bereits zu Studienbeginn unter krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen, Blutungen und Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Insgesamt traten bei allen mit Blinatumomab behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten und bei 49 von 52 Patientinnen und Patienten des HC3-Studienarms (96,2 %) UE auf. Klinisch besonders relevante, schwere allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events, CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67]; $p < 0,001$) und schwerwiegende (HR: 0,50; 95 %-KI [0,26; 0,96]; $p = 0,029$) UE traten unter Blinatumomab signifikant seltener auf.

Zusammenfassend erwies sich die Verträglichkeit von Blinatumomab als günstig und entsprach den Beobachtungen aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar.

Die Inzidenz hämatologischer Toxizitäten, einschließlich febriler Neutropenien, war in der Blinatumomab-Gruppe signifikant geringer als in der HC3-Gruppe. Besonders häufig wurden in der HC3-Gruppe schwere (51,9 %) und schwerwiegende Neutropenien (einschließlich febriler Neutropenien) (23,1 %) berichtet, das Risiko für schwere oder schwerwiegende Neutropenien war dabei statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Behandlung mit Blinatumomab (HR: 0,34; 95 %-KI [0,17; 0,69]; $p = 0,002$; bzw. HR: n. b., aufgrund der 0 Ereignisse im Blinatumomab-Arm; $p = 0,0002$). Blinatumomab bietet daher einen klinisch

relevanten Sicherheitsvorteil gegenüber einer intensiven multidrug-Konsolidierungschemotherapie. Dies ist besonders wichtig, da eine Konsolidierungschemotherapie nach der Induktionschemotherapie häufig mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer alloHSZT verringern können (12).

Neurologische Toxizität und Zytokinfreisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) wurden als besondere Toxizitäten im Zusammenhang mit der Verwendung von Blinatumomab berichtet (13).

Das HR für Neurologische Ereignisse lag bei 2,01 (95 %-KI [1,05; 3,83]; $p = 0,033$). Im Fall der schweren sowie schwerwiegenden neurologischen Ereignisse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Lediglich 3 Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und eine Patientin/ein Patient in der Konsolidierungschemotherapie-Gruppe erlitten Neurologische Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4.

Bei 2 Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einer Patientin / einem Patienten in der HC3-Gruppe trat ein CRS mit einem CTCAE Grad < 3 auf; es wurden keine CRS vom CTCAE Grad 3 oder höher in der Blinatumomab-Gruppe berichtet.

Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die HC3-Chemotherapie auf. Klassische Chemotherapeutika gehen mit hohen Risiken für schwere und schwerwiegende UE (SUE) einher und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-ALL werden im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL mehr chemotherapie-bedingte Toxizitäten beobachtet. Das führt nicht nur zu einer hohen Bürde für die Patientinnen und Patienten und deren Familien, sondern erfordert darüber hinaus einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus. Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie führt daher sowohl direkt als auch indirekt zu einer substanziellen Entlastung der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familien und trägt so zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei (14, 15). Im Vergleich zu einer Behandlung mit einer HC3 wurde das Auftreten von schweren UE und SUE durch Blinatumomab bedeutsam um 50 % bis 59 % reduziert. Diese Reduktion des Risikos für schwere UE und SUE erfüllt damit ein weiteres besonders relevantes Therapieziel in dieser Indikation.

Fazit zur Sicherheit

Insgesamt ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Sicherheit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** durch Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demografische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. In der Gesamtschau kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie erfolgte unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3		Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,33 [0,16; 0,66]; < 0,001 79,6 vs. 50,9 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 25,6 [17,5; n. b.]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,35 [0,20; 0,61]; < 0,001 61,1 vs. 35,1 n. b. [24,8; n. b.] vs. 7,8 [5,8; 13,4]	Erheblicher Zusatznutzen
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	1,3 [1,0; 1,6]; 0,029 97,9 vs. 54,2	
Kumulative Rezidivinzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) Median (Monate) [95 %-KI]	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001 29,6 vs. 63,2 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 7,9 [5,8; 18,6]	
Rate der alloHSZT in CR	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^b	1,24 [1,03; 1,50]; 0,026 94,4 vs. 68,4	
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Tage) [95 %-KI]	0,30 [0,13; 0,69]; 0,002 80,4 vs. 48,7 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 1.558 [431; n. b.]	
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI]	3,92 [1,00; 14,78] vs. 5,13 [1,31; 18,98]	
Sicherheit			
UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	2,19 [1,45; 3,31]; < 0,001 100,0 vs. 96,2	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 61,1 vs. 82,7	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3		Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,50 [0,26; 0,96]; 0,029 27,8 vs. 46,2	
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,17 3,7 vs. 0,0	
Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b. 0,0 vs. 0,0	
a: Relative Häufigkeit der zensierten Patientinnen und Patienten b: Vor dem Eintreten eines Rezidivs Datenschnitt: 22.03.2023			

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Dabei ist die Prognose für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten: Bis zur Zulassung von Blinatumomab in dieser Indikation im Jahr 2021 überlebten nur ca. 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten 2 Jahre (16) und nur 15 % bis 37 % die ersten 5 Jahre nach ihrem Rezidiv (17-19). In der Regel besteht die einzige Chance auf Heilung für diese Patientinnen und Patienten in einer alloHSZT, wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom durch medikamentöse Therapie erreichten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen: Chemotherapie-bedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei (20). Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten substanziell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Die neuesten Erkenntnisse zu den vermuteten molekularen Mechanismen hinter dem Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen einer dauerhaften Remission zeigen die Notwendigkeit effektiver Wirkprinzipien auf (20). Mit Blinatumomab, einem bispezifischen T-cell engager Molekül (bispecific T-Cell engager, BiTE®), welches eine gezielte Immuntherapie gegen CD19 exprimierende B-Zellen ermöglicht, steht seit 2020 ein Arzneimittel mit alternativem Wirkmechanismus auch für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zur Verfügung. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (21).

Im früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer

Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (Vorgangsnummer: 2021-08-01-D-703) beschloss der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen für Blinatumomab und begründete dies wie folgt: „In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird“ (22). Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier bestätigen die Verbesserung im Gesamtüberleben im Blinatumomab-Arm, wobei nach etwa 58 Beobachtungsmonaten im Blinatumomab-Arm der Median weiterhin noch nicht erreicht wurde. Im HC3-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben mit 25,6 Monaten mittlerweile erreicht. Auch die statistisch signifikante und deutliche Verbesserung des EFS konnte bestätigt werden; die mediane ereignisfreie Überlebenszeit ist im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm (7,8 Monate) weiterhin noch nicht erreicht. Auch die bereits im vorherigen Verfahren gezeigten Vorteile im Blinatumomab-Arm hinsichtlich der Endpunkte MRD-Remission (gemäß PCR), Kumulative Rezidivinzidenz, Rate der alloHSZT in CR sowie die statistisch signifikanten Effekte bei sicherheitsrelevanten Endpunkten werden erneut bestätigt.

Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation
- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 79,6 % vs. 50,9 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %
- Erhebliche Verlängerung des EFS (ohne EFS-Ereignis: 61,1 % vs. 35,1 % unter HC3); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 65 % reduziert
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 30 %
- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 73 % (mit Rezidiv: 29,6 % vs. 63,2 % unter HC3)
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (94,4 % vs. 68,4 % unter HC3) der behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten in CR
- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 70 % nach alloHSZT in CR
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE $\geq$ Grad 3 CTCAE um 59 % und des Risikos für SUE um 50 %

- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten möglich

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ 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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ≥ 1 Monat mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL (*Patientenpopulation*) im Rahmen der Konsolidierungstherapie, basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patienten-relevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Sicherheit (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 E zur Neubewertung von Blinatumomab wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der ZVT dargestellt. Die ZVT ist eine individualisierte Polychemotherapie (z. B. das HC3-Regime: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase oder Erwinia-Asparaginase) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 E). Mit der Zulassungsstudie 20120215 liegt eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie vor.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (15).

Intervention

Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL können ein Zyklus der Blinatumomab-Therapie nach Induktions- und 2 Blöcken Konsolidierungstherapie erhalten. Ein einzelner Behandlungszyklus umfasst eine 28-tägige (4-wöchige) Dauerinfusion. Die empfohlene tägliche Dosis Blinatumomab beträgt bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr in den Tagen 1 bis 28 eine Festdosis von 28 µg/Tag. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg erfolgt die Dosis Körperoberflächen (KOF)-basiert: In den Tagen 1 bis 28 beträgt die Dosis 15 µg/m²/Tag (28 µg/Tag dürfen nicht überschritten werden) (15).

Vergleichstherapie (ZVT)

Amgen sieht für das vorliegende AWG folgende ZVT (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 E):

- Blinatumomab
oder
- Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach Transplantation)
oder
- individualisierte Polychemotherapie (z. B. das HC3-Regime: Dexamethason, Methotrexat, Vincristin, Ifosfamid, Daunorubicin, Pegaspargase oder Erwinia-Asparaginase)

Für das vorliegende Dossier wird zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab das HC3-Regime als ZVT herangezogen.

Endpunkte

Die Ableitung des medizinischen Nutzens und die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, und Sicherheit:

- Mortalität:
- Morbidität:
 - EFS
 - MRD-Remission
 - Kumulative Rezidivinzidenz
 - Rate der alloHSZT in CR
 - 100-Tage Mortalität nach alloHSZT in CR
- Sicherheitsrelevante Endpunkte

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird nach randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCT) gesucht, da dieser Studientyp die größte Ergebnissicherheit liefert.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-2 erfüllen.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	A1	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (15)
Intervention	E2	Blinatumomab 15 µg/m ² /Tag bzw. 28 µg/Tag	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (15)
Vergleichstherapie	E3	Blinatumomab oder Tisagenlecleucel oder HC 3	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten	A4	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 Verfo (23)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
		Endpunkte • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogene Lebensqualität • UE		Zusatznutzens ungeeignet sind	
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	A5	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder ohne Vollständigkeit: • Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studie • Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse • Fallserie, tierexperimentelle Studie oder retrospektive Studie	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Verfo (23)
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 andere 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	–

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden.

Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematischen bibliografischen Literaturrecherchen erfolgten am 17.03.2026 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Die für die jeweiligen Datenbanken adaptierten Suchstrategien wurden in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut.

Alle Datenbanken wurden über die Suchoberfläche Ovid abgefragt.

Die Suchstrategien wurden hinsichtlich des Studientyps auf RCT eingeschränkt (24). Alle detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials

Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suchen wurden entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) am 17.03.2026 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 Suche über das Clinical Data Suchportal der EMA wurde am 20.03.2026 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Studie 20120215 liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem SAP, dem CSR sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor.

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu der Studie 20120215 wurde am 20.03.2026 auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) durchgeführt.

Die Studie 20120215 wurde in den folgenden Verfahren als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben:

- Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610

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 2025-03-01-D-1177
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179

Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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. 2 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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden bewertungsrelevante Studiencharakteristika der Studie 20120215 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 0, 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 TREND-³ beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis

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, Gøtzsche 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.

14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-D 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 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 (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation der Studie 20120215 wird anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie 20120215 zur Baseline

Charakteristika	20120215
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	• Männlich • Weiblich

Charakteristika	20120215
Alter	• < 1 Jahr • 1 bis 9 Jahre • ≥ 10 bis 18 Jahre
Geografische Region	• Europa • Restliche Welt
Ethnie	• Kaukasisch • Andere • Asiatisch • Afrikanisch / afroamerikanisch • Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen • Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner
Land	• Australien • Belgien • Dänemark • Deutschland • Frankreich • Großbritannien • Israel • Italien • Niederlande • Polen • Portugal • Spanien • Tschechien
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Subtyp der B-Vorläufer-ALL	• Pro-B-ALL • Prä-B-ALL • C-ALL
Vorkommen und Typ jeglicher genetischen Anomalie	• Nein • Ja ○ Hyperdiploidie ○ Hypodiploidie

Charakteristika	20120215
	○ t(v;11q23)/MLL-umgelagert ○ t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 ○ t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1 ○ t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH ○ Andere
Extramedulläre Erkrankung bei Erstdiagnose	• Nein • Ja • Fehlend
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt des Rezidivs	• Nein • Ja
Körperstelle der extramedullären Erkrankung	• ZNS • Hoden • Andere
Zentrale Untersuchung des Knochenmarks mittels Zytomorphologie	• M0 • M1 • M2 • M3 • Nicht auswertbar
MRD-Wert	• $\geq 10^{-4}$
Ausgangswert des Hämoglobins	g/l
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (WBZ) ($10^9/l$)	• ≤ 50 • > 50
Ausgangswert der Thrombozytenzahl	($10^9/l$)
Ausgangswert der Blasten im peripheren Blut	($10^9/l$)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	• < 18 Monate • ≥ 18 Monate und ≤ 30 Monate • > 30 Monate

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Datenschnitte

Für die Studie 20120215 liegen die folgenden Datenschnitte vor:

Datenschnitt (17.07.2019):

Die Primäranalyse wurde planmäßig zum Zeitpunkt von etwa 50 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts EFS durchgeführt.

Datenschnitt (14.09.2020):

Der zweite Datenschnitt wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses für den Endpunkt Gesamtüberleben angefordert.

Datenschnitt (20.09.2021):

Nach 26 Monaten Follow-up nach der primären Analyse fand eine ad-hoc-Analyse statt.

Datenschnitt (22.03.2023):

Die finale Analyse wurde planmäßig durchgeführt nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient in der Langzeitbeobachtung nach alloHSZT 36 Monate nachbeobachtet wurde, lost to Follow-up war oder verstarb. Die letzte Visite der letzten Patientin / des letzten Patienten erfolgte am 21.11.2022.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen der präspezifizierten finalen Analyse vom 22.03.2023 (database snapshot). Diese Analyse hat die längste unverzerrte Nachbeobachtung, weswegen hierbei von der bestmöglichen Evidenzlage auszugehen ist. Ergebnisse zu den Datenschnitten 17.07.2019 sowie 14.09.2020 waren bereits Gegenstand der Nutzenbewertung von Blinatumomab (25) und werden hier nicht dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab untersucht wurden, sind in Tabelle 4-4 mit der Zuordnung für die Aufnahme als patientenrelevante Endpunkte nach den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst.

Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab

Studienendpunkt	Studie 20120215
Mortalität	Gesamtüberleben
Morbidität	EFS MRD-Remission Kumulative Rezidivinzidenz alloHSZT - Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben - 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht verfügbar
Sicherheit	Sicherheitsrelevante Endpunkte
a: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben.	

Mortalität

Patientenrelevanz

Als patientenrelevanter Endpunkt zur Darstellung der Mortalität wird das Gesamtüberleben herangezogen. Dieses ermöglicht eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts gemäß AM-NutzenV (26).

Operationalisierung

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie 20120215 als sekundärer Endpunkt untersucht. Das Gesamtüberleben ist 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. Wenn dieser Zeitpunkt nach dem Stichtag der Analyse war, wurden die Patientinnen und Patienten zum Stichtag der Analyse zensiert.

Validität

Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der good clinical practice (GCP)-Vorgaben durchgeführt und von einem unabhängigen data monitoring committee (DMC) geprüft. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte EFS, MRD-Remission, kumulative Rezidivinzidenz und die Rate der alloHSZT in CR zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Patientenrelevanz

Im vorliegenden AWG stellt das Therapieregime einen kurativen Behandlungsansatz dar. Ein Therapieversagen, Rezidiv, Sekundärtumor oder Tod stellen patientenrelevante Ereignisse dar (18, 27-30). Dieser Rationale sind der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bereits in früheren Verfahren in onkologischen AWG gefolgt (31-34).

Operationalisierung

Der Endpunkt EFS wurde in der Studie 20120215 als primärer Endpunkt untersucht. Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, dem Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, einem Sekundärtumor oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark ($\geq 25\%$ Blasten im Knochenmark) in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)
- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)
- Extramedulläres Rezidiv (Zentralnervensystem [ZNS], Hoden oder eine andere Körperstelle)

CR war definiert als M1-Knochenmark ($< 5\%$ Blasten im Knochenmark), Abwesenheit von Blasten im peripheren Blut und kein Vorliegen einer extramedullären Leukämie.

Der CR-Status wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes erhoben. Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Behandlungszyklus keine CR erreichen oder aufrechterhalten konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.

Validität

Das EFS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Vorgaben durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Die Validität des Endpunkts EFS ist gegeben.

MRD-Remission

Patientenrelevanz

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL sowohl bei

Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten (6, 8, 9, 35-37). Die Absenkung der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status – eine molekulare Remission (38). Dieser MRD-Status unmittelbar vor einer alloHSZT ist der wichtigste prognostische Faktor für eine langfristige Heilung. Je tiefer der MRD-Wert, desto besser ist die Prognose für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten (7-9, 20, 39, 40).

Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zu anderen Ansprechkriterien, wie z. B. der CR, sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (41-43). Gleichzeitig wird die MRD-Remission gemäß Leitlinien zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (6, 8, 9).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL das Erreichen einer MRD-Remission vor Durchführung einer alloHSZT das Überleben verbessert und das Rezidivrisiko senkt (39, 44, 45). In einer Studie mit 60 pädiatrischen Patientinnen und Patienten im ersten Hochrisiko-Rezidiv einer ALL lag die Rate des EFS nach 3 Jahren für pädiatrische Patientinnen und Patienten ohne nachweisbare MRD zum Zeitpunkt des ersten Zyklus der Chemotherapie bei 73 %. Hingegen betrug die Wahrscheinlichkeit für 3-jähriges EFS lediglich 45 % für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit nachweisbarer, nicht quantifizierbarer MRD bzw. 19 % für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem MRD-Status von $\geq 10^{-4}$ Leukämiezellen (44). Dies wurde in einer weiteren Studie bestätigt. Erhielten die beobachteten pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine alloHSZT bei einem MRD-Status von $< 10^{-4}$, so lag die Wahrscheinlichkeit für Hochrisikopatientinnen und -patienten in zweiter oder dritter Remission bezüglich des EFS bei 53 % und für die kumulative Rezidivinzidenz bei 18 %. Für Patientinnen und Patienten, die eine Transplantation bei einem MRD Status von $\geq 10^{-4}$ Leukämiezellen erhalten hatten, war die jeweilige Wahrscheinlichkeit deutlich ungünstiger bei 30 % für das EFS und 50 % für die kumulative Rezidivinzidenz (39).

Die MRD-Remission stellt im vorliegenden AWG einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da die langfristigen Erfolgsaussichten einer alloHSZT in direktem Zusammenhang mit dem MRD-Status sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten vor der Transplantation stehen.

Operationalisierung

Die MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus wurde definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

Validität

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) und den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), sowie gemäß den Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) durch eine PCR oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (6, 8, 9). Die PCR gilt als Kriterium für die Quantifizierung der MRD und wurde durch die Studiengruppen validiert (38, 46). Die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie wurde parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt; in diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucher-unabhängige Methode verwendet. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

Kumulative Rezidivinzidenz**Patientenrelevanz**

Im vorliegenden AWG stellt das Therapieregime aus Blinatumomab und einer darauffolgenden alloHSZT einen kurativen Behandlungsansatz dar. Ein Rezidiv nach durchgeführter alloHSZT stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar. Die kurative Therapie war nicht erfolgreich und die weitere Prognose der Patientin / des Patienten ist nun bedeutend schlechter. Während etwa 85 % bis 90 % der neu mit ALL erkrankten pädiatrischen Patientinnen und Patienten und Jugendlichen geheilt werden können (18, 27, 28), verschlechtert sich die Prognose erheblich, je früher ein Rezidiv nach der Erstdiagnose und je häufiger es nach einer erreichten Remission auftritt. Tritt das Rezidiv spät nach der Erstdiagnose auf, so wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 60 % und ein Therapieansprechen von 93 % erzielt (29, 30). Bei Patientinnen und Patienten mit späten Rezidiven hat sich die Intensivierung der Chemotherapie als Salvage-Therapie, bei der häufig die gleichen Wirkstoffe wie bei der Initialtherapie eingesetzt werden, als erfolgreich erwiesen, um anhaltende Remissionen zu erzielen (20). Tritt ein Rezidiv jedoch sehr früh, d. h. unter 18 Monaten nach Erstdiagnose auf, sind die Erfolgsaussichten einer Chemotherapie schlecht und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 25 % (20, 29, 30). Jüngste Erkenntnisse über die Mechanismen und die Kinetik der rezidierten B-ALL haben eine Erklärung für das Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen dauerhafter Remissionen geliefert. Ein Rezidiv entsteht nach dem Auftreten von rezidivspezifischen Variationen in Genen, die an der lymphatischen Entwicklung, der Zellzykluskontrolle oder dem Medikamenten-metabolismus beteiligt sind, und, was noch häufiger vorkommt, nach der Entwicklung von arzneimitteltoleranten kleineren Subklonen, die bereits bei der Diagnose vorhanden sind und sich unter dem selektiven Druck der Therapie weiterentwickeln (20, 47, 48). Mit jedem weiteren Rezidiv nimmt das Therapieansprechen daher deutlich ab. Es ist daher von entscheidender Bedeutung und großer Patientenrelevanz, ein weiteres Rezidiv zu verhindern.

Die schlechte Prognose eines weiteren Rezidivs, verbunden mit geringen Überlebensaussichten, und die zunehmenden Nebenwirkungen intensiverer Chemotherapien stellen zudem auch eine signifikante psychische Belastung für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und

Patienten und deren Familie dar. Lange Krankenhausaufenthalte und Fehlzeiten in der Schule haben zudem negative Auswirkungen auf das Sozialleben der pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Eltern berichten von Angstzuständen und Traumata, und müssen sich daher neben der Krankheit ihres Kindes auch mit der Bewältigung ihrer eigenen psychischen Belastung auseinandersetzen (49-51). Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlungsdauer von bis zu 2 Jahren bedeutet auch für die Familie des betroffenen Kindes eine enorme physische und psychische Belastung (51).

Ein Rezidiv entspricht daher im vorliegenden pädiatrischen AWG einem bedeutsamen und patientenrelevanten Ereignis. G-BA und IQWiG bestätigten in früheren onkologischen Verfahren die Patientenrelevanz von Rezidiven im Fall eines kurativen Therapieansatzes (31-33). Der Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz erfasst über eine definierte Zeitspanne den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv und misst somit den Therapieerfolg.

Operationalisierung

Die kumulative Rezidivinzidenz beschreibt den kumulativen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach Studieneintritt ein Rezidiv erlitten. Zusätzlich wurde die Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs ausgewertet. Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:

- Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)
- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)
- Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)

Wurde zu keinem Zeitpunkt ein Rezidiv diagnostiziert, so wurden die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up zensiert.

Validität

Die Definition eines Rezidivs entspricht etablierten Leitlinien und wurde anhand standardisierter Parameter durchgeführt. Die Bestimmung der kumulativen Rezidivinzidenz stellt daher insgesamt eine valide Methode dar, um dieses patientenrelevante Ereignis abzubilden.

Rate der alloHSZT in CR

Patientenrelevanz

Die alloHSZT ist ein sehr wirksamer Behandlungsansatz für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, um ein weiteres Rezidiv bei diesen Patientinnen und Patienten zu verhindern und eine Heilung zu erzielen (8, 9, 52). Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine möglichst stabile CR sowie eine individuelle Nutzen- / Risikoabschätzung der Patientin / des Patienten, die die

Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation rechtfertigt (8, 9). Das Erreichen einer CR bildet somit die Grundlage für eine alloHSZT und damit die erneute Chance auf eine Heilung. Daher bildet der Anteil der Patientinnen und Patienten, die allogent transplantiert wurden, direkt das Therapieansprechen sowie die Chance auf langfristige Heilung ab. Es ist von zentraler Bedeutung, dass durch Blinatumomab einer größeren Zahl an Patientinnen und Patienten eine alloHSZT ermöglicht wird und diese somit eine verbesserte Chance auf ein langfristiges Überleben haben. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungen von Blinatumomab vom G-BA bestätigt (53, 54).

Operationalisierung

Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben

Der Endpunkt beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR (M1-Knochenmark) erreicht und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben.

100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR

Der unterstützende Endpunkt beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren.

Validität

Die Durchführung einer alloHSZT ist aufgrund der Komplexität der Therapie und des hohen Risikos therapiebedingter Morbidität und auch Mortalität stets eine patientenindividuelle Entscheidung, die nicht vorab für alle Patientinnen und Patienten festgelegt werden kann (55). Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung der Eignung einer Patientin / eines Patienten durch die Prüferin / den Prüfer anhand allgemein anerkannter Kriterien für den Erhalt einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation, HSZT) wie Einverständnis der Patientin / des Patienten, Gesundheitszustand, Alter und Spenderverfügbarkeit erfolgte. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Patientenrelevanz

Die UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten und sind gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (23, 26).

Operationalisierung

In der Studie 20120215 wurden UE mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 kodiert und in ihrem Schweregrad entsprechend den CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Als UE nach Therapiebeginn („treatment emergent“) wurden UE bezeichnet, die im Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT aufgetreten sind. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Behandlung mit

Blinatumomab oder HC3 erstmalig auftraten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn definiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die abhängig von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet.

Gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage wurden Auswertungen zu den UE-Gesamtraten zusätzlich ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen durchgeführt. Veränderte sich der Schweregrad des UE zwischen erstmaligem Auftreten und dem Abklingen, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem höchsten Schweregrad dokumentiert. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung wurden nicht als UE registriert. Darüber hinaus wurden auch therapiebedingte UE erfasst, für die ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab gesehen wurde. Die im Nutzendossier eingeschlossenen UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) waren a priori definiert.

Validität

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden in ihrem Schweregrad entsprechend der CTCAE-Version 4.03 eingestuft. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (56, 57).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen 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 fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren

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.

wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich um eine identifizierte RCT (58) handelt. Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind mit der erhobenen Studie nicht gegeben.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die a priori geplanten Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten EFS und MRD-Remission werden wie folgt dargestellt:

Für den Endpunkt EFS

Die Dauer eines Behandlungszyklus mit Blinatumomab beträgt 28 Tage. Der entsprechende Zyklus mit HC3 dauert 7 Behandlungstage gefolgt von 3 behandlungsfreien Wochen. Um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen zu reduzieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS vordefiniert und durchgeführt. Ereignisse und Zensierungen beider Studienarme wurden dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm geplant stattfinden sollte. Für Todesfälle wurde weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.

Für den Endpunkt MRD-Remission

Die primäre Analyse wurde mit dem MRD-evaluable set durchgeführt, welches alle Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen ein MRD-Wert zur Baseline erhoben wurde. Sensitivitätsanalysen wurden für folgende weitere Patientengruppen durchgeführt:

- Patientinnen und Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden (MRD-evaluable set who received investigational product)
- Patientinnen und Patienten, für die mindestens eine MRD-Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt (MRD-evaluable set who had at least one post-baseline MRD assessment)
- Patientinnen und Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab (Per Protocol Set). Das schließt alle

Ereignisse ein, die einen potenziellen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Patientin / des Patienten hätten haben können. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc-Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region

Zusätzlich werden als Maß der Krankheitsschwere folgende Subgruppen betrachtet:

- Knochenmark- / MRD-Status zu Baseline
- Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv
- MRD vor Behandlungsbeginn

Die Aufteilung in die Subgruppenkategorien erfolgt dabei falls möglich und sinnvoll gemäß Präspezifizierung im SAP (vgl. Tabelle 4-5). Sofern von der Definition der Subgruppen oder deren Trennpunkte im SAP abgewichen wird bzw. diese post-hoc ergänzt werden, wird das Vorgehen im Folgenden begründet.

Tabelle 4-5: Herangezogenen Subgruppenvariablen der Studie 20120215

Subgruppenvariablen	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter	1-9 Jahre vs. andere
Geschlecht	Männlich vs. weiblich
Ethnie	Weiß vs. andere ^a
Region	Europa vs. restliche Welt
Knochenmark- / MRD-Status zu Baseline	M1 mit MRD-Level $< 10^{-3}$, M1 mit MRD-Level $\geq 10^{-3}$ oder M2
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate ^b

Subgruppenvariablen	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
MRD vor Behandlungsbeginn	$< 10^{-4}$; $\geq 10^{-4c}$
a: Im SAP war eine datenabhängige Einteilung präspezifiziert. b: Einteilung nach CSR < 18 Monate vs. ≥ 18 Monate bis ≤ 30 Monate vs. > 30 Monate c: Kategorisierung nicht präspezifiziert	

Für die Berechnung der Subgruppenanalysen wird der Kategorisierung des SAP oder des CSR gefolgt. Ausnahmen stellen die Subgruppen Ethnie, Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv und MRD vor Behandlungsbeginn dar.

Gemäß SAP sollten Ethnien mit einem Anteil von weniger als 5 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einer Subgruppenkategorie zusammengeführt werden. Damit ergeben sich die beiden Subgruppenkategorien Weiß (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: weiß) und andere (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: andere, asiatisch, afrikanisch / afroamerikanisch, indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen, Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner) (vgl. Tabelle 4-13).

Bei der Subgruppe Zeit bis zum Rezidiv wird der im CSR durchgeführten Einteilung der Subgruppe zum Teil gefolgt. Die Subgruppenkategorien ≥ 18 Monate bis ≤ 30 Monate und > 30 Monate wurden aufgrund der in der Subgruppenkategorie > 30 Monate geringen Patientenzahlen in eine Subgruppe zusammengelegt. So werden die Subgruppenanalysen der Subgruppe Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv mit den Kategorien < 18 Monate und ≥ 18 Monate durchgeführt.

Die Subgruppe MRD vor Behandlungsbeginn wird aufgrund der hohen klinischen Relevanz werden zusätzlich Subgruppenanalysen der Subgruppe MRD vor Behandlungsbeginn mit den Kategorien $< 10^{-4}$ und $\geq 10^{-4}$ durchgeführt.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppenkategorie mindestens 10 Patientinnen und Patienten für die Analyse zur Verfügung stehen. Bei binären Endpunkten und Ereigniszeitanalysen gilt zusätzlich, dass in mindestens eine Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse beobachtet worden sein müssen. Für UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und preferred term (PT) werden Subgruppenanalysen dann durchgeführt, wenn für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Für ergänzend dargestellte Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Der p-Wert des Interaktionstests wird für binäre Analysen mittels eines unstratifizierten logistischen Regressionsmodells bzw. für Ereigniszeitanalysen mittels eines unstratifizierten Cox Models mit den Variablen der jeweiligen Subgruppe und

Behandlung berechnet. Sofern eine potenziell bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen ab einem p-Wert von $< 0,05$ vorliegt, wird diese Subgruppenanalyse auf ihre Relevanz für die Gesamtaussage geprüft.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert $< 0,05$) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden ergänzend in Anhang 4-G anhand der Ausgabe der statistischen Analysesoftware dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparsators beziehungsweise der Brückenkomparsatoren abhängen. Als Brückenkomparsatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparsatoren 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^{16, 17, 18}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparsatoren ersten Grades und gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
20120215 (NCT02393859)	ja	ja	abgeschlossen ^a	36 Monate Datenschnitte: 17.07.2019 ^a	Blinatumomab, HC3 gemäß IntReALL

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
				14.09.2020 ^b 20.09.2021 ^c 21.11.2022	Behandlungs- leitlinien
AALL1331 (NCT02101853)	nein	nein	laufend	10 Jahre Datenschnitte: 30.09.2020 ^d 31.12.2020 ^e 31.12.2022	HR- / IR- Population: Blinatumomab, Chemotherapie LR-Population: Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
AIEOP-BFM ALL 2017 (NCT03643276)	nein	nein	laufend	Bis zu 10 Jahre	Blinatumomab, Standard- chemotherapie
a: Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie 20120215 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 Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis die letzte aufgenommene Patientin / der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt. b: Zweiter Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben in Absprache mit der EMA c: Ad-hoc Analyse 26 Monate nach der primären Analyse d: Primärer Datenschnitt der HR- / IR-Population e: Primärer Datenschnitt der LR-Population					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information in Tabelle 4-6 repräsentiert den Stand vom 17.03.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AALL1331 (NCT02101853)	Die untersuchte Intervention entspricht nicht der zugelassenen Intervention (E2 nicht erfüllt.)
AIEOP-BFM ALL 2017 (NCT03643276)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt).

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

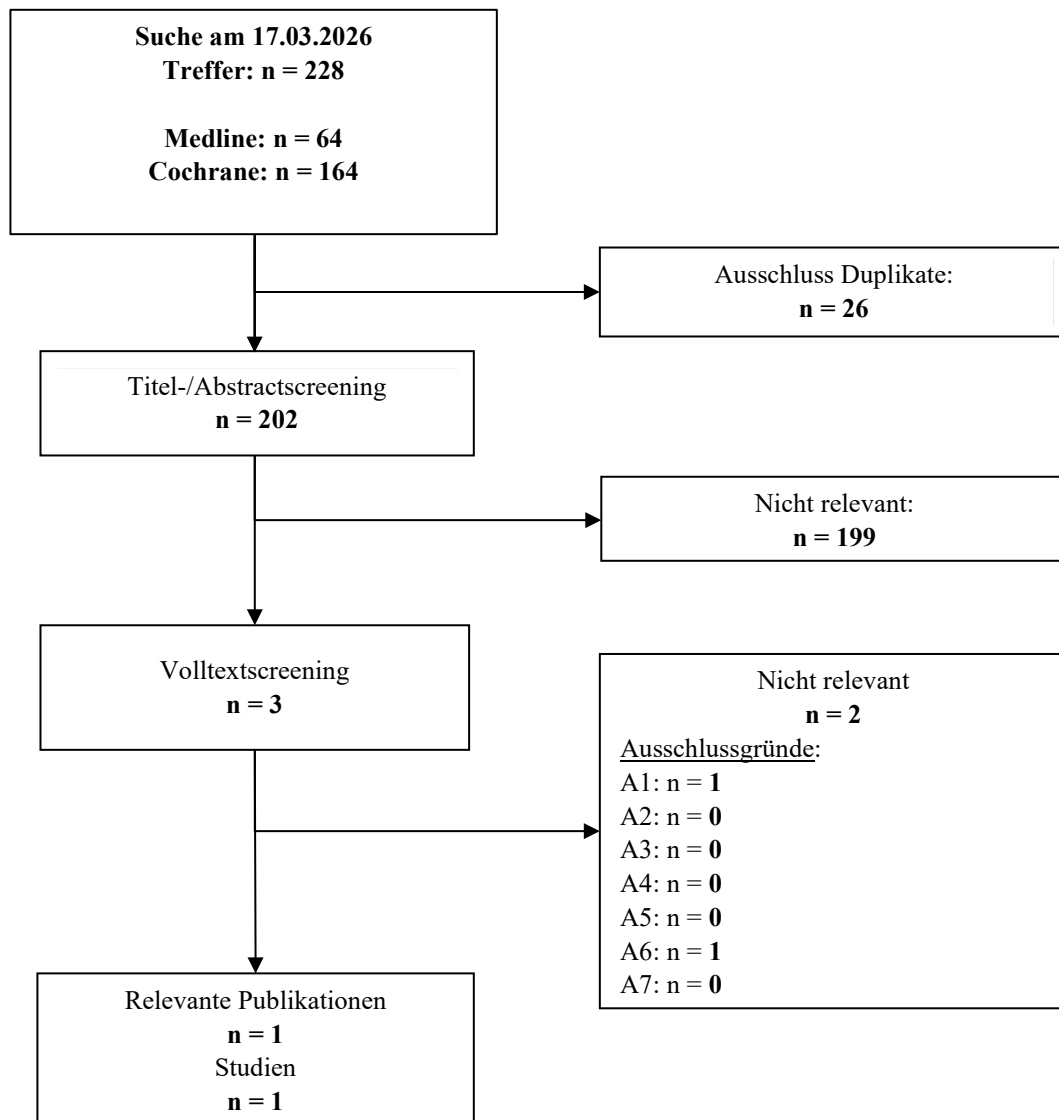


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 17.03.2026 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab mit den in Anhang 4-A hinterlegten adaptierten Suchstrategien insgesamt 228 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die einen Zyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie erhalten hatten (vgl. Abschnitt 4.2.2), wurden 3 Publikationen einem Volltextscreening unterzogen. Es wurde ein Treffer als relevant identifiziert, der der Studie 20120215 zuzuordnen ist (52).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-8: 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)
20120215	ClinicalTrials.gov: NCT02393859 (59) EU-Clinical Trials Register: 2014-002476-92 (60)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 zu der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken geben den Stand zum 17.03.2026 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-9: 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)
20120215	Dossier, Modul 4 Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703 (61) G-BA-Nutzenbewertung: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden (25) Beschluss des G-BA (2) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (22)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 zu der Suche auf der Internetseite des G-BA geben den Stand zum 20.03.2026 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: 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])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
20120215	ja	ja	nein	ja (58)	ja (59, 60)	ja (2, 22, 25, 52, 61)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. 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						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
20120215	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko- Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer- ALL	Blinatumomab (N = 54) HC3 (N = 54)	<u>Screening:</u> Bis zu 3 Wochen <u>Behandlung:</u> <i>Blinatumomab</i> : 1 Behandlungszyklus à 4 Wochen kontinuierliche i.v. Infusion; <i>HC3</i> : 1 Behandlungszyklus à 1 Woche i.v. Infusion + 3 Wochen behandlungs- freie Zeit <u>Sicherheits-Follow-up:</u> Nach der letzten Dosierung, innerhalb von 7 Tagen vor der alloHSZT <u>Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up:</u> Über 12 Monate nach alloHSZT <u>Langzeit-Follow-up:</u> Alle 3 Monate (± 2 Wochen) bis 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin / des letzten aufgenommenen Patienten <u>Datenschnitte:</u> ^a 17.07.2019 14.09.2020 20.09.2021 22.03.2023	Israel, Australien, Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik) 11/2015 bis 07/2019 ^b	<u>Primärer Endpunkt:</u> - EFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Gesamt- überleben - MRD- Remission - Kumulative Rezidiv- inzidenz 100-Tage- Mortalität nach alloHSZT - Sicherheits- relevante Endpunkte
a: Mehr Details zu den Datenschnitten sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. b: Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie 20120215 wurde nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt belegten. Das Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis die letzte aufgenommene Patientin / der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt. Quelle: (58)						

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

Studie	Blinatumomab	HC3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
20120215	<u>Zyklusdauer:</u> 28 Tage <u>Dosierung:</u> 15 µg/m ² /Tag, i.v. Dauerinfusion	Eine von 6 möglichen Chemotherapien nach Maßgabe der Prüfärztin / des Prüfarztes <u>Zyklusdauer:</u> 7 Tage, 21 Tage behandlungsfreies Intervall <u>Dosierung:</u> • Dexamethason: 10 mg/m²/Tag i.v. von Tag 1 bis 6 • Methotrexat: 1 g/m² i.v. über Tag 1 und 2 • Vincristin: 1,5 mg/m²/Tag i.v. an Tag 1 und 6 • Ifosfamid: 800 mg/m² i.v. alle 12 Stunden an Tag 2 und 4 (5 Dosen insgesamt) • Daunorubicin: 30 mg/m² i.v. an Tag 5 • Pegaspargase oder Erwinia- Asparaginase: 1.000 U/m² i.v. oder i.m. an Tag 6	<u>Vorbehandlung / Begleitmedikation:</u> <u>Blinatumomab:</u> • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: bis zu 7 Tage vor Beginn und an Tag 29 der Behandlung mit Blinatumomab • Dexamethason 5 mg/m² p. o. oder i.v. an Tag 1 direkt vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab <u>HC3:</u> • Intrathekale ZNS-Prophylaxe: bis zu 7 Tage vor Beginn oder an Tag 2 und an Tag 29 der Behandlung mit HC3 • Begleitmedikation Methotrexat: Folsäure • Begleitmedikation Ifosfamid und Cyclophosphamid: Mesna • Patientinnen und Patienten sollten eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustands erhalten <u>Bedarfsmedikation / -behandlung:</u> <u>Blinatumomab:</u> • Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanten neurologischen Ereignissen sollten Dexamethason erhalten. Patientinnen und Patienten mit Krampfanfall erhielten eine angemessene prophylaktische anti- konvulsive Behandlung mit einer therapeutischen Dosis an Phenytoin oder Levetiracetam vor der Fortsetzung des Blinatumomab- Zyklus und während des verbleibenden Behandlungszeitraums des Zyklus. • Patientinnen und Patienten mit Fieber, das durch die Behandlung mit Blinatumomab ausgelöst wurde, erhielten Paracetamol, Metamizol, Dexamethason oder Pethidin. • Bei einem Abfall des Immunglobulin- Gehalts konnte nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes i.v. Immunglobulin angewendet werden

Studie	Blinatumomab	HC3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			• Patientinnen und Patienten mit transienter Neutropenie konnten nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes G-CSF erhalten <i>HC3:</i> • Infektionsprophylaxe, inklusive <i>Pneumocystis carinii</i>-Prophylaxe, fungizide Prophylaxe und generelle systemische antimykotische Prophylaxe, wurde von Beginn der Behandlung bis zur alloHSZT empfohlen • Antiemetische Behandlung mit Ondansetron und Aprepiton oder Dimenhydrinate • Im Fall von schweren Ulzera im Gastrointestinaltrakt konnten Analgetika, inklusive Opiate, gegeben werden • Patientinnen und Patienten mit febriler Neutropenie sollten einer fungiziden und systemischen antibiotischen Therapie unterzogen werden • Für Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen sollten nur leukozytendepletierte, bestrahlte (30 Gy) und gefilterte Konzentrate verwendet werden <i>Beide Behandlungsarme:</i> Die Patientinnen und Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor-Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine andere immunsuppressive Therapie und keine Tyrosinkinase-Inhibitoren. Zusätzlich waren andere experimentelle Wirkstoffe nicht erlaubt.
Quelle: (58, 62)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 57)	Gesamt (N = 111)
Studie 20120215			
<i>Demografische Charakteristika</i>			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	30 (55,6)	23 (40,4)	53 (47,7)
Weiblich	24 (44,4)	34 (59,6)	58 (52,3)
Alter, n (%)			
< 1 Jahr	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis 9 Jahre	39 (72,2)	41 (71,9)	80 (72,1)
≥ 10 bis 18 Jahre	15 (27,8)	16 (28,1)	31 (27,9)
Alter (Jahre)			
Median	6,0	5,0	5,0
Minimum; Maximum	1; 17	1; 17	1; 17
Geografische Region, n (%)			
Europa	49 (90,7)	55 (96,5)	104 (93,7)
Restliche Welt	5 (9,3)	2 (3,5)	7 (6,3)
Ethnie, n (%)			
Kaukasisch	50 (92,6)	46 (80,7)	96 (86,5)
Andere	3 (5,6)	5 (8,8)	8 (7,2)
Asiatisch	1 (1,9)	3 (5,3)	4 (3,6)
Afrikanisch / afroamerikanisch	0 (0,0)	3 (5,3)	3 (2,7)
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer / andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Land, n (%)			
Belgien	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (1,8)
Tschechische Republik	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (1,8)
Dänemark	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (1,8)
Frankreich	7 (13,0)	4 (7,0)	11 (9,9)
Deutschland	9 (16,7)	13 (22,8)	22 (19,8)
Italien	23 (42,6)	19 (33,3)	42 (37,8)
Niederlande	2 (3,7)	0 (0,0)	2 (1,8)
Polen	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (1,8)
Portugal	1 (1,9)	3 (5,3)	4 (3,6)
Spanien	1 (1,9)	7 (12,3)	8 (7,2)
Großbritannien	4 (7,4)	3 (5,3)	7 (6,3)
Australien	3 (5,6)	1 (1,8)	4 (3,6)
Israel	2 (3,7)	1 (1,8)	3 (2,7)

Charakteristika	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 57)	Gesamt (N = 111)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
Subtyp der B-Vorläufer-ALL, n (%)			
Pro-B-ALL	3 (5,6)	6 (10,5)	9 (8,1)
Prä-B-ALL	20 (37,0)	20 (35,1)	40 (36,0)
C-ALL	31 (57,4)	31 (54,4)	62 (55,9)
Vorkommen und Typ jeglicher genetischen Anomalie, n (%)			
Nein	34 (63,0)	31 (54,4)	65 (58,6)
Ja	20 (37,0)	26 (45,6)	46 (41,4)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	7 (12,3)	13 (11,7)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)
t(v;11q23)/MLL-umgelagert	0 (0,0)	4 (7,0)	4 (3,6)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,3)	5 (4,5)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,5)	4 (3,6)
t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	9 (16,7)	10 (17,5)	19 (17,1)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)			
Bei Erstdiagnose			
Nein	49 (90,7)	51 (89,5)	100 (90,1)
Ja	4 (7,4)	5 (8,8)	9 (8,1)
Fehlend	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (1,8)
Zum Zeitpunkt des Rezidivs			
Nein	44 (81,5)	42 (74,7)	86 (77,5)
Ja	10 (18,5)	15 (26,3)	25 (22,5)
Körperstelle ^a			
ZNS	11 (20,4)	12 (21,1)	23 (20,7)
Hoden	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (1,8)
Andere	1 (1,9)	3 (5,3)	4 (3,6)
Zentrale Untersuchung des Knochenmarks ^b			
mittels Zytomorphologie, n (%)			
M0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	54 (100,0)	54 (94,7)	108 (97,3)
M2	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (1,8)
M3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M3	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)
Nicht auswertbar			
MRD-Wert gemäß PCR, n (%)			
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	15 (26,3)	25 (22,5)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (38,6)	42 (37,8)
Nicht ausgewertet	23 (42,6)	20 (35,1)	43 (38,7)

Charakteristika	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 57)	Gesamt (N = 111)
Fehlend	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)
MRD-Wert gemäß Durchflusszytometrie, n (%)			
≥ 10 ⁻⁴	9 (16,7)	13 (22,8)	22 (19,8)
< 10 ⁻⁴	27 (50,0)	24 (42,1)	51 (45,9)
Nicht ausgewertet	18 (33,3)	20 (35,1)	38 (34,2)
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	97,0	96,0	97,0
Minimum; Maximum	73, 120	63, 137	63,137
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (WBZ) (10 ⁹ /l)			
Median	2,63	2,46	2,52
Minimum; Maximum	0,96; 9,31	0,83; 10,80	0,83; 10,80
≤ 50	54 (100,0)	57 (100,0)	111 (100,0)
> 50	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	229,5	185,0	212,0
Minimum; Maximum	59; 613	50; 858	50; 858
Ausgangswert der Blasten im peripheren Blut (10 ⁹ /l)			
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum; Maximum	0,0; 0,2	0,0; 0,1	0,0; 0,2
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv (Median [Monate]), n (%)			
< 18 Monate	19 (35,2)	22 (38,6)	41 (36,9)
≥ 18 Monate und ≤ 30 Monate	32 (59,3)	31 (54,4)	63 (56,8)
> 30 Monate	3 (5,6)	4 (7,0)	7 (6,3)
a: Die Körperstelle, die von der extramedullären Erkrankung betroffen ist, wird spezifiziert, sobald eine extramedulläre Erkrankung bei Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt des Rezidivs vorliegt. Falls die Körperstelle bei Erstdiagnose nicht der betroffenen Stelle zum Zeitpunkt des Rezidivs entspricht, wird die Körperstelle zum Zeitpunkt des Rezidivs dokumentiert. b: M0: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit < 5 % Blasten, mit sehr geringer Zellularität und ohne regenerierende Hämatopoese M1: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese M2: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit ≥ 5 % und < 25 % Blasten M3: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit > 25 % Blasten Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (52, 58)			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Blinatumomab (N = 54) n (%)	HC3 (N = 57) n (%)	Gesamt (N = 111) n (%)
Studie 20120215			
Gescreent	121		
Randomisiert	54 (100,0)	57 (100,0)	111 (100,0)
Studienmedikation			
Studienmedikament niemals erhalten	0 (0,0)	5 (8,8)	5 (4,5)
Studienmedikation begonnen	54 (100,0)	52 (91,2)	106 (95,5)
Studienteilnehmer unter Studienmedikation ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienmedikation abgebrochen	2 (3,7)	3 (5,3)	5 (4,5)
Unerwünschtes Ereignis	2 (3,7)	1 (1,8)	3 (2,7)
Notwendig für eine alternative Therapie	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (1,8)
Studienteilnahme			
Studie beendet	33 (61,1)	16 (28,1)	49 (44,1)
In der Studie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie abgebrochen	21 (38,9)	41 (71,9)	62 (55,9)
Rücknahme des Einverständnisses	6 (11,1)	11 (19,3)	17 (15,3)
Entscheidung des Sponsors	4 (7,4)	2 (3,5)	6 (5,4)
Lost to Follow-up	1 (1,9)	1 (1,8)	2 (1,8)
Tod	10 (18,5)	27 (47,4)	37 (33,3)
a: Patientinnen und Patienten unter Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts			
Datenschnitt: 22.03.2023			
Quelle: (58)			

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 57)	Gesamt (N = 111)
Beobachtungsdauer Gesamt in Monaten^a			
n	54	57	111
Mittelwert	46,31	29,97	37,92
SD	25,48	24,55	26,21
Median	49,62	20,10	42,30
Min; Max	1,0; 82,0	0,1; 80,9	0,1; 82,0
Gesamtüberleben in Monaten^b			
n	54	57	111
Mittelwert	46,32	29,99	37,93
SD	25,47	24,54	26,20
Median	49,62	20,13	42,30
Min; Max	1,0; 82,0	0,1; 80,9	0,1; 82,0
EFS in Monaten^b			
n	54	57	111
Mittelwert	37,31	18,17	27,48
SD	27,14	23,63	27,05
Median	45,87	6,39	11,97
Min; Max	1,0; 82,0	0,0; 80,9	0,0; 82,0
MRD-Remission in Monaten^a			
n	54	52	106
Mittelwert	0,99	0,34	0,67
SD	0,19	0,14	0,37
Median	1,00	0,26	0,66
Min; Max	0,1; 1,4	0,2; 0,7	0,1; 1,4
Rate der alloHSZT in CR in Monaten^c			
n	54	57	111
Mittelwert	2,65	2,73	2,69
SD	5,53	3,05	4,41
Median	1,87	1,80	1,84
Min; Max	1,0; 42,3	0,1; 18,8	0,1; 42,3
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR in Monaten^d			
n	51	39	90
Mittelwert	46,27	32,46	40,29
SD	24,71	23,68	25,09

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 57)	Gesamt (N = 111)
Median	49,34	34,16	45,26
Min; Max	2,1; 80,6	0,7; 78,3	0,7; 80,6
UE gesamt in Monaten^e			
n	54	50	104
Mittelwert	1,90	1,25	1,59
SD	0,23	0,14	0,38
Median	1,93	1,18	1,54
Min; Max	1,0; 2,2	1,1; 1,5	1,0; 2,2
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung, dividiert durch 30,5. b: Basierend auf der inversen KM-Methode: Zensierungen werden als Ereignisse, Ereignisse als Zensierungen behandelt. Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zur Zensierung, dividiert durch 30,5. c: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zur ersten alloHSZT oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dividiert durch 30,5. d: Basierend auf der inversen KM-Methode: Zensierungen werden als Ereignisse, Ereignisse als Zensierungen behandelt. Monate sind kalkuliert als Tage von ersten alloHSZT bis zur Zensierung, dividiert durch 30,5. e: Monate sind kalkuliert als Tage von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dividiert durch 30,5. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G			

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts umfasste das Full Analysis Set (FAS) 111 Patientinnen und Patienten, von denen 54 Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarm mit Blinatumomab und 57 Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarm mit HC3 randomisiert wurden. Pädiatrische Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Blinatumomab erhielten, wurden im Mittel 46,3 Monate beobachtet, in der HC3-Gruppe waren es 30,0 Monate.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag die mittlere Beobachtungsdauer für mit Blinatumomab behandelte Patientinnen und Patienten im FAS bei 46,3 Monaten und für mit HC3 behandelte Patientinnen und Patienten bei 30,0 Monaten.

Für den Endpunkt EFS lag die mittlere Beobachtungsdauer für mit Blinatumomab behandelte Patientinnen und Patienten im FAS bei 37,3 Monaten und für mit HC3 behandelte Patientinnen und Patienten bei 18,2 Monaten.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt MRD-Remission wird für das MRD-Evaluable-Set wiedergegeben. Alle 54 Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden im Mittel über einen Zeitraum von 1,0 Monaten hinsichtlich ihres MRD-Status beobachtet. Im Vergleichsarm wurden 52 Patientinnen und Patienten im Mittel über einen Zeitraum von 0,3 Monaten beobachtet.

Die mittlere Beobachtungsdauer des FAS für den Endpunkt Rate der alloHSZT in CR betrug 2,7 Monate nach Randomisierung für die 54 Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Studienarm, ebenso wie für Patientinnen und Patienten der HC3-Gruppe.

Die mittlere Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR betrug 46,3 Monate für 51 Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 32,5 Monate für 39 Patientinnen und Patienten, die HC3 erhielten.

Alle 54 Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden im Mittel über einen Zeitraum von 1,9 Monaten nach Therapiebeginn hinsichtlich des Auftretens von UE beobachtet. Im Vergleichsarm wurden 50 Patientinnen und Patienten im Mittel über einen Zeitraum von 1,3 Monaten beobachtet.

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation

Zusammenfassung der Exposition			
Parameter	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 52)	Gesamt (N = 106)
n	54	52	106
Mittelwert (Tage) (SD)	27,0 (5,2)	8,1 (4,1)	17,7 (10,6)
Median (Tage) (Min; Max)	28,0 (1; 29)	6,0 (3; 17)	17,0 (1; 29)
Datenschnitt: 22.03.2023			
Quelle: Anhang 4-G			

Die Expositionsdauer mit dem Arzneimittel unterschied sich in beiden Behandlungsarmen aufgrund der Art der Therapieregime. Die Behandlungsdauer betrug für Blinatumomab im Median 28,0 Tage und für HC3 6,0 Tage.

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie 20120215 herangezogen.

Studiendesign

Die Studie 20120215 ist eine internationale (Israel, Australien und Europa), multizentrische (48 Studienzentren), randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber einer konventionellen Konsolidierungstherapie (HC3) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL.

Als primärer Endpunkt wurde EFS definiert, welcher nach Eintreten von ca. 50 % der EFS-Ereignisse am 17.07.2019 in einer ersten Interimsanalyse bewertet wurde. Dabei zeigte sich eine klare Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab mit einem p-Wert < 0,001, womit die prädefinierte Nachweisschwelle von 0,0031 unterschritten wurde. In Folge veranlasste das externe unabhängige DMC einen frühzeitigen Rekrutierungsstopp weiterer Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse der ersten geplanten Interimsanalyse wurden somit zur Primäranalyse. Zusätzlich zu den prädefinierten Analysen erfolgte in Absprache mit der EMA am 14.09.2020 ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Nach 26 Monaten Follow-up erfolgte am 20.09.2021 eine Ad-hoc Analyse. Die finale Analyse fand am 21.11.2022 (letzte Visite) statt. Die präspezifizierte finale Analyse weist die längste unverzerrte Beobachtung auf, weswegen hierbei von der bestmöglichen Evidenz ausgegangen wird. Daher wird dieser Datenschnitt als der relevante für die Nutzenbewertung gesehen und im Folgenden dargestellt.

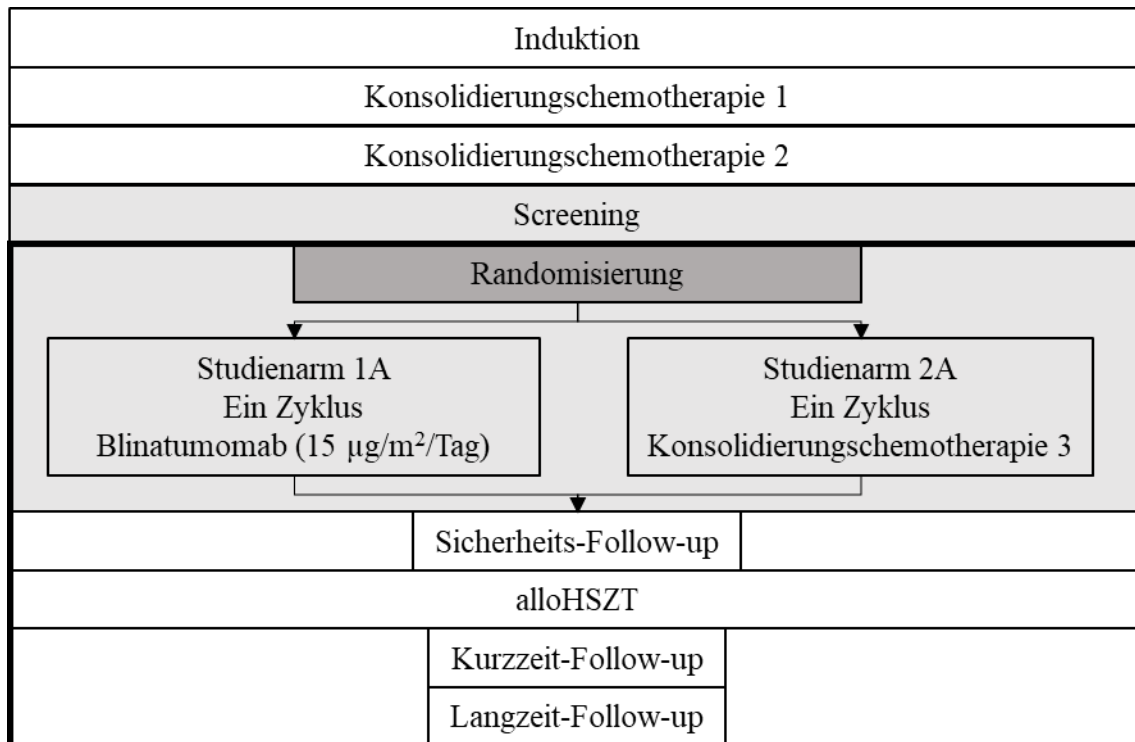


Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 20120215

Quelle: (62); Patientinnen und Patienten, die die Induktion sowie die ersten 2 Zyklen der Standard-Konsolidierungstherapie abgeschlossen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen (dicker Rahmen) und durchliefen nach erfolgreichem Screening einen Behandlungszyklus (hellgrau hinterlegt); eigene Darstellung

In Abbildung 4-2 ist das Studiendesign der Studie 20120215 dargestellt. Zunächst wurden alle Patientinnen und Patienten mit einer Induktionstherapie und 2 Blöcken Hochrisiko-Konsolidierungstherapie (HC1 / HC2) gemäß den etablierten Behandlungsleitlinien der Studiengruppe International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL (IntReALL) behandelt (58, 62). Daraufhin wurden die Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten entweder einen Zyklus Blinatumomab oder einen dritten Block Konsolidierungstherapie (HC3). Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (15) als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Dauerinfusion über 28 Tage gegeben. Die Dosis betrug 15 µg/m² KOF pro Tag, wobei eine maximale tägliche Dosis von 28 µg pro Tag nicht überschritten werden durfte. Die Therapie erfolgte zunächst im stationären Umfeld, wobei die ersten 20 in die Studie aufgenommenen Patientinnen und Patienten nach 7 Tagen, später aufgenommene Patientinnen und Patienten bereits nach 3 Tagen ambulant weiterbehandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten im HC3-Arm erhielten das Konsolidierungstherapieprotokoll gemäß IntReALL HR2010 Protokoll (58, 62), das die Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid und Pegaspargase umfasst, über eine Dauer von 7 Tagen, woran sich ein 21-tägiges behandlungsfreies Intervall anschloss. Im Rahmen der Behandlung der ALL ist hervorzuheben, dass sich die Anwendung der Wirkstoffe größtenteils aus etablierten Behandlungsprotokollen ableiten und abhängig vom klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten ist. In der

vorliegenden Studie erfolgten die Dosierungen und Anwendungsmodalitäten der eingesetzten Wirkstoffe überwiegend fachinformationskonform und orientierten sich an den Vorgaben des Behandlungsprotokolls. In Einzelfällen traten geringfügige Abweichungen von der Fachinformation auf, die im Rahmen der klinischen Praxis üblich sind.

Während der Behandlungsphase fanden Untersuchungen an den Tagen 1 und 15 sowie am Behandlungsende (Tag 29 ± 2 Tage) statt. Innerhalb von 7 Tagen vor alloHSZT erfolgte ein Sicherheits-Follow-up. UE wurden kontinuierlich während der Behandlung und im Sicherheits-Follow-up erfasst. Auf die Transplantation folgte ein Kurzzeit-Follow-up von 12 Monaten, in dem Untersuchungen 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT stattfanden. Während des abschließenden Langzeit-Follow-up wurden der Krankheits- und Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten alle 3 Monate (± 2 Wochen) erhoben. An die Behandlungsphase schloss sich ein Langzeit-Follow-up an. Diese beinhaltete eine Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für 36 Monate nach alloHSZT oder bis zum Tod der letzten aufgenommenen Patientin / des letzten aufgenommenen Patienten, je nachdem, was zuerst eintrat. Zum Zeitpunkt des Datenschnitt war die planmäßig beendet.

Endpunkte und Datenanalyse

Die finale Analyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 111 Patientinnen und Patienten und auf dem Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set, SAS) mit insgesamt 106 Patientinnen und Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das EFS erhoben. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, MRD-Remission, kumulative Rezidivinzidenz, 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR sowie sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab erfasst und ausgewertet.

Die in der Studie 20120215 untersuchten Endpunkte wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Es erfolgte eine Testung der Nullhypothese auf keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts EFS vs. der Alternativhypothese, dass sich das EFS in beiden Behandlungsarmen unterscheide. Eine detaillierte Beschreibung der Studie ist in Anhang 4-E dargestellt.

Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an männlichen Patienten war im Blinatumomab-Arm etwas höher als im Vergleichsarm (55,6 % bei Blinatumomab und 40,4 % im HC3-Arm). Das mediane Alter lag im Blinatumomab-Arm bei 6,0 Jahren und im HC3-Arm bei 5,0 Jahren, wobei die 1- bis 9-Jährigen den größten Altersgruppenanteil ausmachten (Blinatumomab: 72,2 % vs. HC3: 71,9 %).

Die B-Vorläufer-ALL wird je nach Differenzierungsgrad als Pro-B-, Common- (C-) und Prä-B-ALL klassifiziert (6, 28). Der größte Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten hatte eine Common-ALL (C-ALL; Subtyp der B-Vorläufer-ALL) (57,4 % Blinatumomab vs. 54,4 % HC3), gefolgt von Patientinnen und Patienten mit Prä-B-ALL (37,0 % vs. 35,1 %) und Pro-B-ALL (5,6 % vs. 10,5 %). Das Vorkommen ausgewählter genetischer Anomalien war

ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsarmen (37,0 % vs. 45,6 %). Unter den vordefiniert untersuchten Anomalien war die Hyperdiploidie in beiden Fällen am häufigsten vertreten (11,1 % vs. 12,3 %).

Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv lag bei den meisten Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 30 Monaten (59,3 % vs. 54,4 %). Ein etwas geringer Anteil an Patientinnen und Patienten war innerhalb von 18 Monaten seit Erstdiagnose rezidiert (35,2 % vs. 38,6 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten wies bei Erstdiagnose keine extramedulläre Erkrankung auf (90,7 % vs. 89,5 %). Auch zum Zeitpunkt des Rezidivs wies der Großteil keine extramedulläre Erkrankung auf (81,5 % vs. 74,7 %). Am häufigsten war im Falle einer derartigen extramedullären Erkrankung in beiden Behandlungsarmen das ZNS betroffen (20,4 % vs. 21,1 %).

Bezüglich des Knochenmarkstatus und der MRD waren beide Patientengruppen ebenfalls vergleichbar. Bei den meisten Patientinnen und Patienten lag ein M1-Mark vor (100,0 % vs. 94,7 %). Die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie wurde parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt; in diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucherunabhängige Methode verwendet. Die Analysen ergaben, dass im Blinatumomab-Arm 37,0 % der Patientinnen und Patienten einen MRD-Wert $< 10^{-4}$ (gemäß PCR) hatten und der entsprechende Anteil für Patientinnen und Patienten im HC3-Arm mit 38,6 % vergleichbar war. Gemäß Durchflusszytometrie wurde bei 50,0 % der Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm bzw. 42,1 % im HC3-Arm, ein MRD-Wert $< 10^{-4}$ gemessen. Patientinnen und Patienten wiesen in beiden Behandlungsarmen bezüglich ihrer peripheren Blutwerte ähnliche mediane Werte bei den Leukozyten ($2,63 \cdot 10^9/l$ vs. $2,46 \cdot 10^9/l$) und eine leichte Anämie (mediane Hämoglobinkonzentration: 97,0 g/l vs. 96,0 g/l) auf. Die mediane Thrombozytenzahl lag in beiden Behandlungsarmen im Normalbereich ($229,5 \cdot 10^9/l$ vs. $185,0 \cdot 10^9/l$).

Von den randomisierten Patientinnen und Patienten des FAS erhielten alle 54 Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Behandlungsarm die Studienmedikation. Im Vergleichsarm erhielten 5 der 57 Patientinnen und Patienten (8,8 %) keine Studienmedikation. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren keine Patientinnen und Patienten mehr unter Behandlung. Die Studienmedikation wurde im Blinatumomab-Arm von 2 der 54 Patientinnen und Patienten (3,7 %) abgebrochen. Im Vergleichsarm wurde die Studienmedikation von 3 der 57 Patientinnen und Patienten (5,3 %) abgebrochen. Im Blinatumomab-Behandlungsarm erfolgte der Abbruch der Studienmedikation in beiden Fällen aufgrund eines UE (3,7 %), im Vergleichsarm in 2 Fällen aufgrund der Notwendigkeit für eine alternative Therapie (3,5 %) und in einem Fall aufgrund eines UE (1,8 %). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 61,1 % der Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Behandlungsarm und 28,1 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Studie abgeschlossen. Alle weiteren Patientinnen und Patienten hatten zu dem Zeitpunkt die Studie abgebrochen (38,9 % vs. 71,9 %). Dies erfolgte zum Großteil aufgrund von Tod (18,5 % vs. 47,4 %), gefolgt von der Rücknahme des Einverständnisses (11,1 % vs. 19,3 %).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die für den Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab relevante Studie 20120215 wurde in Anlehnung an nationale (GPOH) und internationale (NCCN) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL und basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Studien pädiatrischer Studiengruppen entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von 10 Studienzentren in Deutschland mit einem Anteil von 19,8 % der Patientinnen und Patienten in beiden Vergleichsarmen. Ebenso waren 86,5 % aller Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung und 93,7 % der Patientinnen und Patienten wurden in Europa behandelt.

In der Studie 20120215 wurde der Komparator HC3 gemäß dem IntReALL HR2010 Protokoll definiert. Die HC3 ist ein standardmäßiges intensives Konsolidierungsschemotherapieregime, das auf den Richtlinien der IntReALL beruht (63). Das gewählte Therapieregime entspricht den etablierten Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (8, 9).

Zusammenfassend gewährt die Studie 20120215 eine eindeutige Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber einer Konsolidierungsschemotherapie im Vergleichsarm gemäß § 35a SGB V zu beurteilen.

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 4-17: 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			
20120215	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiven und adäquaten Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem intention-to-treat (ITT)-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt oder die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie 20120215 wird daher in der Gesamtschau als niedrig 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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
20120215	ja	ja	nein ^a	ja
	• Gesamtüberleben	• EFS • MRD-Remission • Kumulative Rezidivinzidenz • Rate der alloHSZT • 100-Tage Mortalität nach alloHSZT		• Sicherheitsrelevante Endpunkte
a: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben. Quelle: (58)				

4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die

Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM-Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
20120215	Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden. Die Kaplan-Meier-(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 behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2).
Quelle: (58, 62, 64)	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-20 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). 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 Prüfarztin / den Prüfarzt oder die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnte. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird daher analog der Einschätzung des G-BA in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (22).

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben einschließlich unterstützender Subkategorie in der Studie 20120215 wiedergegeben.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 57)			Blinatumomab vs. HC3	
Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p- Wert ^{c, d}
11 (20,4)	43 (79,6)	n. b.	28 (49,1)	29 (50,9)	25,6 [17,5; n. b.]	0,33 [0,16; 0,66]	0,001
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Ein HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres Überleben für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2) d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (58)							

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier (KM)-Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	100,0 [n. b.; n. b.]	96,1 [85,2; 99,0]
6 Monate ^b	92,4 [81,0; 97,1]	92,2 [80,4; 97,0]
12 Monate ^b	86,6 [74,0; 93,4]	72,5 [58,1; 82,7]
18 Monate ^b	82,8 [69,5; 90,7]	64,7 [50,0; 76,1]
24 Monate ^b	80,8 [67,3; 89,2]	52,9 [38,5; 65,5]
36 Monate ^b	80,8 [67,3; 89,2]	49,0 [34,8; 61,8]
48 Monate ^b	78,4 [64,2; 87,4]	49,0 [34,8; 61,8]
60 Monate ^b	78,4 [64,2; 87,4]	41,4 [26,3; 55,9]
72 Monate ^b	78,4 [64,2; 87,4]	41,4 [26,3; 55,9]
84 Monate ^b	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern		
b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.		
Quelle: (58)		

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 11 der 54 Patientinnen und Patienten (20,4 %) im Blinatumomab-Behandlungsarm. Die übrigen 43 Patientinnen und Patienten (79,6 %) lebten zum Zeitpunkt des jeweiligen letzten Follow-up und wurden somit zensiert. Von den 57 Patientinnen und Patienten im Chemotherapie-Vergleichsarm verstarben 28 (49,1 %) und somit mehr als doppelt so viele wie im Blinatumomab-Studienarm. Im Vergleichsarm wurden 29 Patientinnen und Patienten (50,9 %) zensiert. Das Sterberisiko konnte durch die Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 um 67 % reduziert werden (HR: 0,33; 95 %- KI [0,16; 0,66]; p = 0,001) (Tabelle 4-21). Dies entspricht einem klinisch äußerst bedeutsamen und erheblichen Therapieerfolg für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Die mediane Überlebenszeit lag im Chemotherapie-Vergleichsarm bei 25,6 Monaten und wurde im Blinatumomab-Studienarm nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei Therapie mit Blinatumomab zu jedem Zeitpunkt höher als bei Behandlung mit HC3 (Tabelle 4-22). Die zugehörige Kaplan-Meier (KM)-Kurve verläuft deutlich separiert voneinander und belegt eine klinisch höchst relevante und signifikant längere Überlebenszeit für pädiatrische Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Blinatumomab erhalten haben, im Vergleich zur Behandlung mit HC3 (Abbildung 4-3).

Rezidive treten in der Regel bis zu 5 Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit stark ab, sodass eine Heilung angenommen werden kann (6). Nach ca. 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab 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 Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen.

Insgesamt ergibt sich durch das signifikant reduzierte Sterberisiko unter Blinatumomab eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens.

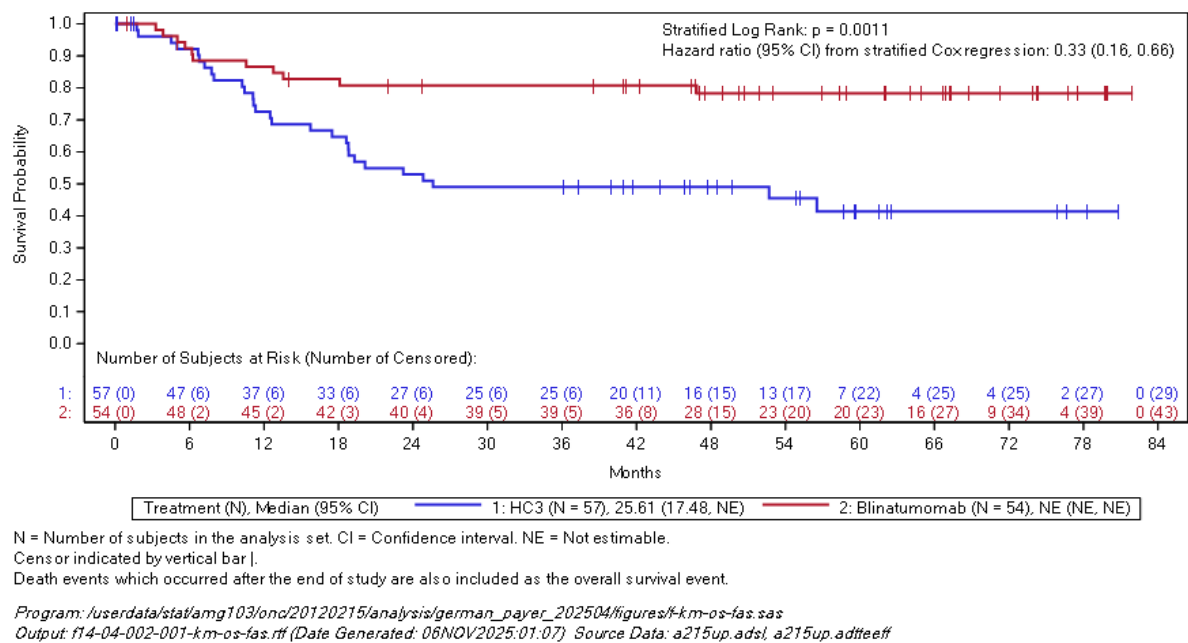


Abbildung 4-3: KM-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts EFS

Studie	Operationalisierung
20120215	<u>EFS</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder M2-Knochenmarks ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, dem Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, einem Sekundärtumor oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Rezidiv war folgendermaßen definiert: • Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung) • Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens 1 extramedulläre Manifestation der ALL) • Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle) CR war folgendermaßen definiert: • M1-Knochenmark ($< 5\%$ Blasten im Knochenmark) • Keine Blasten im peripheren Blut • Keine extramedulläre Leukämie Der CR-Status wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes erhoben. Dazu wurden entsprechende Knochenmarksbiopsien und Blutproben in der Screeningphase zwischen Tag -21 und Tag 0 und nach Therapiebeginn an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT genommen. Eine Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurde am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt. Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt. Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Behandlungszyklus keine CR erreichen oder aufrechterhalten konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. Der Krankheits- und Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten wurde während der Studie kontinuierlich erhoben. Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im FAS. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit

Studie	Operationalisierung
	hinsichtlich des EFS bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr vs. > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2).
Quelle: (58, 62, 64)	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt EFS 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 / den Prüfarzt oder die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnte. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EFS wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für EFS aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 57)			Blinatumomab vs. HC3	
Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
EFS							
21 (38,9)	33 (61,1)	n. b. [24,8; n. b.]	37 (64,9)	20 (35,1)	7,8 [5,8; 13,4]	0,35 [0,20; 0,61]	< 0,001
Sensitivitätsanalyse zum EFS^e							
21 (38,9)	33 (61,1)	n. b. [24,8; n. b.]	37 (64,9)	20 (35,1)	7,8 [5,8; 13,4]	0,35 [0,20; 0,62]	< 0,001
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Ein HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10 ⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10 ⁻³ vs. M2). d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test e: Beobachtete / zensierte EFS-Zeiten beider Studienarme sind dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm stattfinden sollte, um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen abzuschwächen; für Todesfälle wird weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (58)							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für KM-ereignisfreie Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	100,0 [n. b.; n. b.]	75,0 [60,9; 84,7]
6 Monate ^b	84,8 [71,9; 92,1]	57,3 [42,6; 69,4]
12 Monate ^b	69,2 [54,8; 79,9]	39,5 [26,2; 52,5]
18 Monate ^b	67,3 [52,7; 78,2]	33,6 [21,1; 46,5]

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]
24 Monate ^b	67,3 [52,7; 78,2]	29,6 [17,8; 42,4]
36 Monate ^b	63,3 [48,7; 74,8]	27,6 [16,2; 40,3]
48 Monate ^b	61,1 [46,3; 72,9]	27,6 [16,2; 40,3]
60 Monate ^b	57,8 [42,5; 70,4]	27,6 [16,2; 40,3]
72 Monate ^b	57,8 [42,5; 70,4]	27,6 [16,2; 40,3]
84 Monate ^b	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (58)		

Tabelle 4-27: Ergebnisse für KM-ereignisfreie Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse) zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	100,0 [100,0; 100,0]	75,2 [61,2; 84,8]
6 Monate ^b	84,8 [71,9; 92,1]	57,4 [42,8; 69,6]
12 Monate ^b	69,2 [54,8; 79,9]	39,6 [26,3; 52,6]
18 Monate ^b	67,3 [52,7; 78,2]	33,7 [21,2; 46,6]
24 Monate ^b	67,3 [52,7; 78,2]	29,7 [17,8; 42,4]
36 Monate ^b	63,3 [48,7; 74,8]	27,7 [16,3; 40,3]
48 Monate ^b	61,1 [46,3; 72,9]	27,7 [16,3; 40,3]
60 Monate ^b	57,8 [42,5; 70,4]	27,7 [16,3; 40,3]
72 Monate ^b	57,8 [42,5; 70,4]	27,7 [16,3; 40,3]
84 Monate ^b	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (58)		

Relevante Ereignisse wurden bei 21 von 54 Patientinnen und Patienten (38,9 %) im Blinatumomab-Arm und bei 37 von 57 (64,9 %) im HC3-Arm berichtet. Das HR für das EFS betrug 0,35 (95 %-KI [0,20; 0,61]) zugunsten von Blinatumomab. Die 6-Jahres-KM-Schätzung des EFS war mit 57,8 % unter Blinatumomab mehr als doppelt so hoch wie unter HC3 mit 27,6 % (Tabelle 4-26).

Das mediane EFS betrug 7,8 Monate (95 %-KI [5,8; 13,4]) bei Therapie mit HC3. Aufgrund des positiven Effekts der Blinatumomab-Therapie wurde die mediane Überlebenszeit bisher nicht erreicht (nicht bestimmbar [n. b.] mit 95 %-KI [24,8; n. b.]). Die ereignisfreie Überlebenszeit konnte durch Behandlung mit Blinatumomab signifikant verlängert werden ($p < 0,001$) (Tabelle 4-25).

Die dargestellte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die unterschiedlichen Zykluslängen der Behandlungsarme keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten (Tabelle 4-25, Tabelle 4-27). Sie bestätigt die Robustheit der Hauptanalyse des unterstützenden Endpunkts EFS und die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Therapie mit HC3.

Die zugehörigen KM-Kurven (Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5) verlaufen von Beginn an separiert voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber HC3 in Bezug auf das EFS.

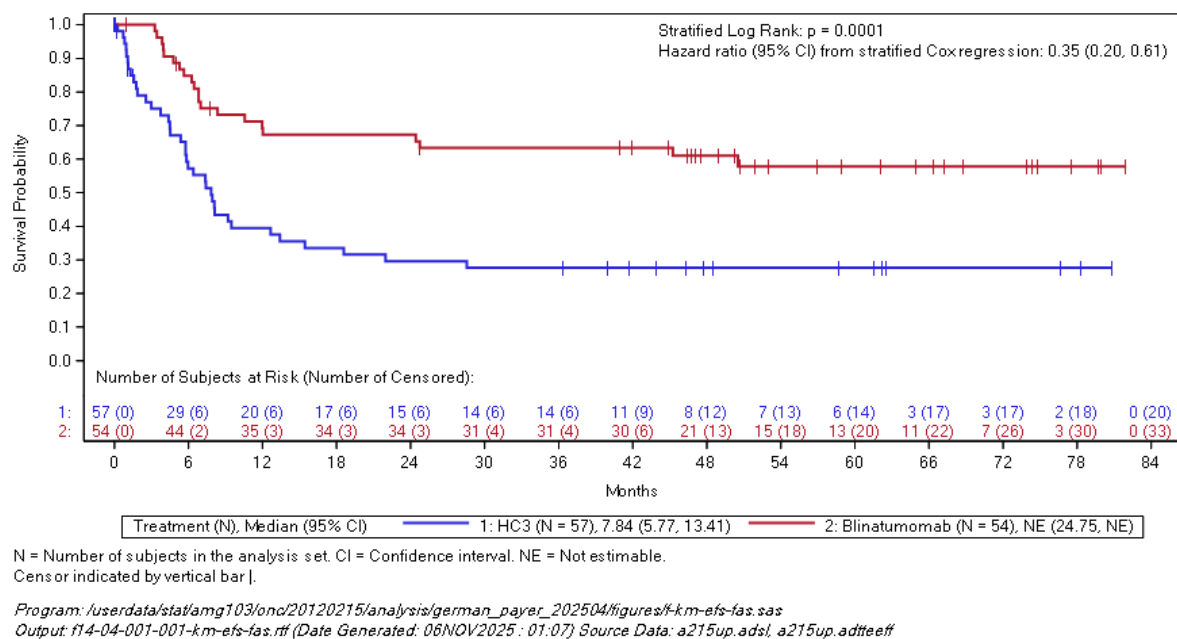
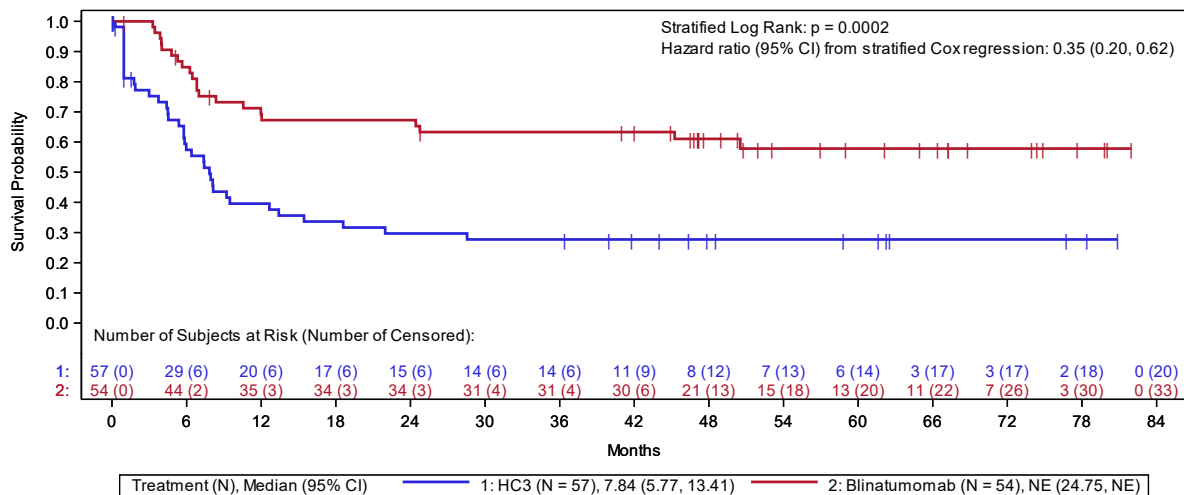


Abbildung 4-4: KM-Kurve des EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie



CI = Confidence Interval. NE = Not estimable.

Censor indicated by vertical bar |.

Observed/censored EFS times for both arms are assigned the scheduled time the assessment was supposed to occur in the blinatumomab arm to mitigate the potential bias associated with different treatment cycle lengths between arms; death events will still be reported as the actual death date.

Program: /userdata/stat/amg103/onc/20120215/analysis/german_payer_202504/figures/f-km-sen-efs-fas.sas

Output: f14-04-001-002-km-sen-efs-fas.rf (Date Generated: 19JAN2026:22:24) Source Data: a215up.adsl, a215up.adtteeff

Abbildung 4-5: KM-Kurve der Sensitivitätsanalyse zum EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 MRD-Remission – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von MRD-Remission

Studie	Operationalisierung
20120215	Die MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus wurde definiert als eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Patientinnen und Patienten mit fehlenden post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht. Die MRD-Remission wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft. Die MRD-Remission wurde anhand von Knochenmarkproben während der Screeningphase sowie an Tag 29 (± 2 Tage) nach Behandlungsbeginn mit der Prüfsubstanz analysiert. Während der Kurzzeit-Wirksamkeitsnachuntersuchung wurde eine Knochenmarksentnahme an Tag 45 und Tag 90 und anschließend alle 3 Monate nach alloHSZT durchgeführt. Die letzte Knochenmarkentnahme fand 12 Monate nach alloHSZT statt. Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer absolute Risikoreduktion (ARR), relatives Risiko (risk ratio, RR) und Odds Ratio (OR) jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Die Analysen bezogen sich auf das MRD-evaluable set, das identisch mit dem FAS war. Basierend auf dem MRD-evaluable set, wurden 3 Sensitivitätsanalysen für Patientinnen und Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab, für Patientinnen und Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden und für Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine MRD-Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorlag, durchgeführt.
Quelle: (58, 62, 64)	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MRD-Remission in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-29 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt MRD-Remission entspricht einem objektiv über PCR oder Durchflusszytometrie erhobenen Endpunkt. Die Auswertung wurde wie vordefiniert im MRD evaluation set durchgeführt, das allerdings identisch zum FAS ist; das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüfarztin / den Prüfarzt oder durch die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt komplette Remission (CR / CRh / CRi) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3			
N ^a	Patientinnen und Patienten in Remission n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten in Remission n (%)	OR ^{b, c} [95 %-KI]	RR ^{b, c} [95 %-KI]	ARR ^c [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
MRD-Remission^e							
54	51 (94,4)	56	27 (48,2)	15,9 [4,6; 55,6]	1,8 ^f [1,3; 2,5]	0,5 [0,3; 0,6]	< 0,001
MRD-Remission gemäß PCR							
47	46 (97,9)	48	26 (54,2)	35,1 [4,5; 272,1]	1,3 [1,0; 1,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,029
MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie							
54	50 (92,6)	55	33 (60,0)	8,0 [2,6; 24,9]	1,5 [1,2; 1,9]	0,3 [0,2; 0,5]	< 0,001
<i>Sensitivitätsanalysen gemäß PCR</i>							
Sensitivitätsanalyse der Patientinnen und Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab							
24	24 (100,0)	22	11 (50,0)	n. b.	2,1 [1,4; 3,1]	0,5 [0,3; 0,7]	< 0,001
Sensitivitätsanalyse der Patientinnen und Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden							
47	46 (97,9)	48	26 (54,2)	35,1 [4,5; 272,1]	1,3 [1,0; 1,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,029
Sensitivitätsanalyse der Patientinnen und Patienten, für die mindestens eine MRD-Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt							
47	46 (97,9)	47	26 (55,3)	33,9 [4,4; 264,0]	1,3 [1,0; 1,6]	0,4 [0,3; 0,6]	0,051
a: Angegeben ist die Anzahl der bewerteten Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der bewerteten Patientinnen und Patienten beinhaltet Patientinnen und Patienten entsprechenden Analysesets, für die ein Baseline-MRD-Marker für die entsprechende Methode vorliegt. b: Odds Ratio und das relative Risiko wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet. Eine OR oder RR < 1,0 zeigt eine geringere Ereignisrate / ein geringeres Risiko für Blinatumomab im Vergleich zur HC3 an. c: Stratifiziert nach Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2) d: p-Wert basierend auf RR e: PCR wird als primäre Methode zur Bestimmung der MRD-Remission verwendet. In dem Fall, dass keine PCR-Daten vorliegen, werden die Daten der Durchflusszytometrie herangezogen. f: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (52, 58) Anhang 4-G							

Der Status der MRD-Remission wurde anhand der Methoden PCR und / oder Durchflusszytometrie beurteilt, wobei ein MRD-Level < 10⁻⁴ als Remission gewertet wurde.

Eine MRD-Remission mittels PCR wurde bei 46 der 47 Patientinnen und Patienten (97,9 %) im Blinatumomab-Arm und bei 26 der 48 Patientinnen und Patienten (54,2 %) im HC3-Arm beobachtet. Daraus ergibt sich eine absolute Risikoreduktion (ARR) um 40 % zugunsten einer Behandlung mit Blinatumomab (ARR: 0,4; 95 %-KI [0,3; 0,6]). Das zugehörige relative Risiko bestätigt eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission bei Behandlung mit Blinatumomab zu erreichen (RR: 1,3; 95 %-KI [1,0; 1,6], $p = 0,029$). Die Ergebnisse der Messung mittels Durchflusszytometrie entsprechen im Wesentlichen den Ergebnissen der PCR-Analyse.

In der Studie 20120215 zeigen somit 2 unabhängige Analysemethoden eine Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Behandlung mit HC3 für die klinisch bedeutsame und patientenrelevante MRD-Remission.

Für den Endpunkt MRD-Remission wurden 3 Sensitivitätsanalysen im CSR der Studie 20120215 vordefiniert und durchgeführt. Hierbei wurden entweder nur Patientinnen und Patienten betrachtet, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden oder für die mindestens eine MRD-Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse des Endpunkts MRD-Remission und die deutliche Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Therapie mit HC3.

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Kumulative Rezidivinzidenz – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von kumulativer Rezidivinzidenz

Studie	Operationalisierung
20120215	Es wurde der kumulative Anteil an Patientinnen und Patienten erhoben, die nach Studieneintritt ein Rezidiv erlitten. Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert: • Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung) • Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL) • Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle) Die Analyse des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes durchgeführt. Dazu wurden entsprechende Knochenmarksbiopsien und Blutproben in der Screeningphase zwischen Tag -21 und Tag 0 und nach Therapiebeginn an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach der alloHSZT genommen. Eine Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurde am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt. Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggf. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt. Die Analysen bezogen sich auf das FAS. Die KM-Methode wurde angewendet. Die kumulative Rezidivinzidenz wurde mittels Fine und Gray's Erweiterung des Cox-Regressions-Modells analysiert. Tode aufgrund eines Rezidivs wurden dabei ebenfalls als Ereignis definiert, während alle vor Erleiden eines Rezidivs aufgetretenen Todesfälle, die nicht mit einem anderweitigen Rezidiv zusammenhängen, als konkurrierendes Risiko betrachtet wurde. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und die kumulative Inzidenzfunktion wurden anhand eines Unterverteilungs-Hazard-Modells berechnet. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2). Die „Dauer der hämatologischen Remission“ wurde berechnet als 1 minus kumulative Inzidenzfunktion hämatologischer Rezidive mit anderweitiger Todesursache als konkurrierendem Ereignis.
Quelle: (58, 62, 64)	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Rezidivinzidenz in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz entspricht einem unverzerrt erhobenen Endpunkt, da die Überprüfung und Einschätzung des Rezidivs anhand etablierter Methoden und eindeutiger diagnostischer Kriterien durchgeführt wurden. Zudem wurde der Endpunkt adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüfarztin / den Prüfarzt oder durch die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für kumulative Rezidivinzidenz aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 57)			Blinatumomab vs. HC3	
Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
Kumulative Rezidivinzidenz^e							
16 (29,6)	34 (63,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	36 (63,2)	20 (35,1)	7,9 [5,8; 18,6]	0,27 [0,15; 0,48]	< 0,001
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Die Schätzer des Hazard Ratio Unterverteilung wurde anhand eines Unterverteilungs-Cox-Modells berechnet. Ein HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2). d: p-Wert basierend auf dem stratifizierten Gray's-Test e: Anderweitige Todesursache als konkurrierendes Ereignis, n (%): Blinatumomab: 4 (7,4); HC3: 1 (1,8). Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (58), Anhang 4-G							

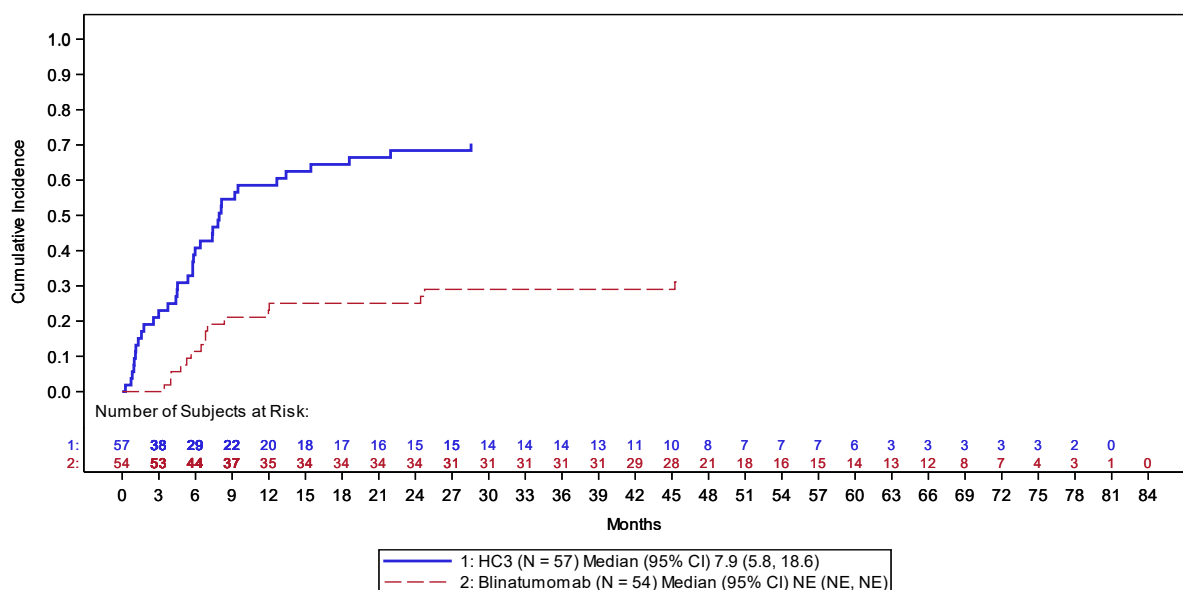
Tabelle 4-34: Ergebnisse für KM kumulative Rezidivinzidenz zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz ^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Kumulative Rezidivinzidenz ^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	0,0 [n. b.; n. b.]	23,0 [12,6; 35,2]
6 Monate ^b	11,4 [4,6; 21,7]	40,8 [27,2; 53,9]
12 Monate ^b	23,1 [12,7; 35,3]	58,5 [43,6; 70,8]
18 Monate ^b	25,0 [14,2; 37,5]	64,5 [49,4; 76,1]
24 Monate ^b	25,0 [14,2; 37,5]	68,4 [53,4; 79,5]
36 Monate ^b	29,0 [17,3; 41,8]	70,4 [55,4; 81,1]
48 Monate ^b	31,3 [19,0; 44,3]	70,4 [55,4; 81,1]
60 Monate ^b	31,3 [19,0; 44,3]	70,4 [55,4; 81,1]
72 Monate ^b	31,3 [19,0; 44,3]	70,4 [55,4; 81,1]
84 Monate ^b	31,3 [19,0; 44,3]	70,4 [55,4; 81,1]
a: Kumulative Rezidivinzidenz basierend auf Schätzern der kumulativen Inzidenzfunktion mit anderweitiger Todesursache als konkurrierendem Ereignis. Eine höhere Prozentangabe bedeutet ein häufigeres Auftreten von Rezidiven oder Todesfällen aufgrund von Rezidiven. b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. Datenschnitt: 22.03.2023		

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz ^a in % [95 %-KI]	HC3 (N = 57) Kumulative Rezidivinzidenz ^a in % [95 %-KI]
Quelle: Anhang 4-G		

Insgesamt trat bei 16 von 54 Patientinnen und Patienten (29,6 %) im FAS, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und bei 36 von 57 Patientinnen und Patienten (63,2 %), die mit der Vergleichstherapie behandelt wurden, ein relevantes Ereignis (Tod durch Krankheitsprogression oder Rezidiv) auf. Die meisten dieser Ereignisse waren Rezidive, ein Patient im HC3-Arm verstarb aufgrund von Krankheitsprogression.

Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 7,9 Monate (95 %-KI [5,8; 18,6]) im HC3-Studienarm, während sie im Blinatumomab-Studienarm nicht erreicht wurde (95 %-KI [n. b.; n. b.]). Die kumulative Inzidenzfunktion in Abbildung 4-6 zeigt, dass die kumulative Rezidivinzidenz für Blinatumomab während des gesamten Beobachtungszeitraums deutlich unter der des Vergleichsarms lag. Die kumulative Rezidivrate war zu allen Erhebungszeitpunkten unter HC3 weit mehr als doppelt so hoch wie unter Blinatumomab (Tabelle 4-34); das Risiko für ein Rezidiv wurde um 73 % reduziert. Es ergibt sich daher ein nicht nur statistisch signifikanter, sondern auch klinisch relevanter und erheblicher Vorteil für die Therapie mit Blinatumomab (HR: 0,27; 95 %-KI [0,15; 0,48]; $p < 0,001$).



Program: /userdata/stat/amg103/onc/20120215/analysis/final_update/figures/f-inc-rlp-dth-fas.sas

Output: f14-04-003-001-inc-rlp-dth-fas.rtf (Date Generated: 05APR23 09:39) Source Data: adam.adsl, adam.adtteff

Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenzfunktion für den Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Rate der alloHSZT in CR

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR

Studie	Operationalisierung
20120215	Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht hatten und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben. CR war folgendermaßen definiert: • M1-Knochenmark (< 5 % Blasten im Knochenmark) • Keine Blasten im peripheren Blut • Keine extramedulläre Leukämie Die Analysen bezogen sich auf das FAS.

Studie	Operationalisierung
	<i>Unterstützende Endpunkte:</i> <u>Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt alloHSZT bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben 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 behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2). <u>100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR</u> ist definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT anhand der KM-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht. Der Krankheits- und Überlebensstatus der Patientinnen und Patienten wurde während der Studie kontinuierlich erhoben. Die Analysen bezogen sich auf das HSZT analysis set, das alle Patientinnen und Patienten im SAS, die eine alloHSZT erhalten haben, umfasst. Das SAS umfasste alle Patientinnen und Patienten, die eine Therapie gemäß Protokoll mit der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben.
Quelle: (58, 62, 64)	

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-36 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Rate der alloHSZT in CR entspricht einem unverzerrt und objektiv erhobenen Endpunkt, da die Durchführung nur gemäß vordefinierten und klinisch etablierten Kriterien erfolgen konnte. Zudem wurde der Endpunkt adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin / den Prüfer oder durch die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Rate der alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3			
N ^a	Patientinnen und Patienten mit alloHSZT in Remission n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit alloHSZT in Remission n (%)	OR ^{b, c} [95 %-KI]	RR ^{b, c, d} [95 %-KI]	ARR ^c [95 %-KI]	p-Wert ^e
Rate der alloHSZT in CR^f							
54	51 (94,4)	57	39 (68,4)	7,62 [2,1; 27,5]	1,24 [1,03; 1,50]	0,26 [0,12; 0,40]	0,026 ^e
a: Angegeben ist die Anzahl der bewerteten Patientinnen und Patienten im FAS. b: Odds Ratio und das relative Risiko wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet. Eine OR oder RR < 1,0 zeigt eine geringere Ereignisrate / ein geringeres Risiko für Blinatumomab im Vergleich zur HC3 an. c: Stratifiziert nach Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2). d: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich. e: p-Wert basierend auf RR f: Vor Eintreten eines Rezidivs Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: (52, 58), Anhang 4-G							

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums konnten 51 von 54 pädiatrischen Patientinnen und Patienten (94,4 %), die mit Blinatumomab behandelt wurden und 39 von 57 pädiatrischen Patientinnen und Patienten (68,4 %), die mit HC3 behandelt wurden, erfolgreich in einer zweiten CR zur alloHSZT geführt werden. Daraus ergibt sich eine ARR um 26 % zugunsten einer Behandlung mit Blinatumomab (ARR: 0,26; 95 %-KI [0,12; 0,40]). Das zugehörige RR bestätigt eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, bei Behandlung mit Blinatumomab erfolgreich in einer zweiten CR zur alloHSZT geführt zu werden (RR: 1,24; 95 %-KI [1,03; 1,50]; $p = 0,026$).

Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 51)			HC3 (N = 39)			Blinatumomab vs. HC3	
Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n(%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Über- lebenszeit in Tagen ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n(%)	Zensierte Patientin- nen und Patienten n (%)	Mediane Über- lebenszeit in Tagen ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR							
10 (19,6)	41 (80,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	20 (51,3)	19 (48,7)	1558 [431; n. b.]	0,30 [0,13; 0,69]	0,002
a: Tage sind kalkuliert als Tage von alloHSZT bis Tod / Zensierung. b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Ein HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres Überleben für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10⁻³ vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10⁻³ vs. M2). d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G							

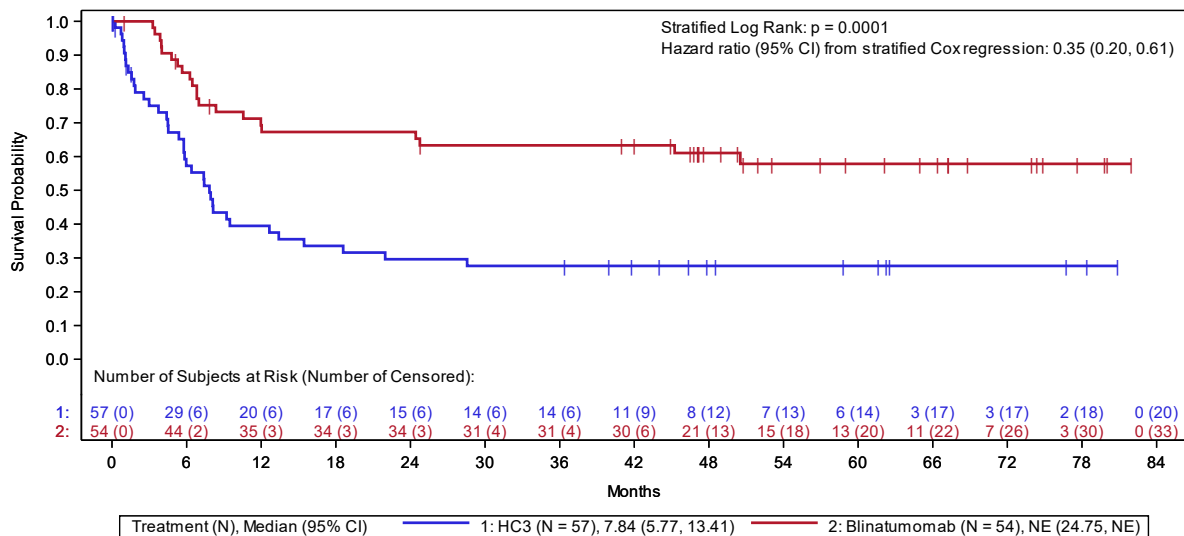
Tabelle 4-39: Ergebnisse für 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 48) Mortalitätsrate^b in % [95 %-KI]	HC3 (N = 38) Mortalitätsrate^b in % [95 %-KI]
100 Tage ^a	3,92 [1,00; 14,78]	5,13 [1,31; 18,98]
a: Tage sind kalkuliert als Tage von alloHSZT bis Tod / Zensierung b: Mortalitätsrate basierend auf KM-Schätzer Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G		

Nach alloHSZT in CR verstarben in der Blinatumomab-Gruppe insgesamt 10 von 51 (19,6 %) Patientinnen und Patienten, in der HC3-Gruppe 20 von 39 (51,3 %) Patientinnen und Patienten.

Eine KM-Schätzung der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR betrug 3,92 % (95 %-KI [1,00; 14,78]) im Blinatumomab-Arm und 5,13 % (95 %-KI [1,31; 18,98]) im HC3-Arm Tabelle 4-39.

Die mediane Zeit bis zum Tod nach KM-Schätzung wurde in der Blinatumomab-Gruppe nicht erreicht und betrug im HC3-Arm 1.558 Tage (Tabelle 4-38). Im gesamten Beobachtungszeitraum nach alloHSZT in CR zeigte Blinatumomab eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 70 % (HR: 0,30; 95 %-KI [0,13; 0,69]; $p = 0,002$). Die zugehörigen KM-Kurven (Abbildung 4-7) verlaufen klar separiert voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber der HC3 in Bezug auf den Überlebensstatus nach alloHSZT in CR.



N = Number of subjects in the analysis set. CI = Confidence interval. NE = Not estimable.

Censor indicated by vertical bar |.

Program: /userdata/stat/amg103/onc/20120215/analysis/german_payer_202504/figures/f-km-efs-fas.sas

Output: f14-04-001-001-km-efs-fas.rtf (Date Generated: 06NOV2025 : 01:07) Source Data: a215up.adsl, a215up.adtteff

Abbildung 4-7: KM-Kurve für das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR bei Patientinnen und Patienten im FAS der 20120215-Studie

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten

Studie	Operationalisierung
20120215	Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn („treatment emergent“). UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.03 erfasst und mittels MedDRA Version 22.1 kodiert. Folgende Ereigniskategorien wurden betrachtet: • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE (SUE) • Therapieabbruch aufgrund von UE • Tod aufgrund von UE • UE ohne Progressionsereignisse • SUE ohne Progressionsereignisse • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten ohne Progressionsereignisse • UE nach CTCAE Grad • UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), SUE von besonderem Interesse • Neurologische Ereignisse • Zytokinfreisetzungs-Syndrom • Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer • Infektionen • Neutropenie und febrile Neutropenie • Medikationsfehler • Tumorlyse-Syndrom • Kapillarleck-Syndrom • Lymphopenie • Erniedrigte Immunglobulinwerte • Erhöhte Leberwerte • Embolische und thrombotische Ereignisse • Immunogenität • Leukoenzephalopathie • UE nach Systemorganklasse (SOC) / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten • UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten

Studie	Operationalisierung
	- SUE nach SOC / PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT Die Analysen bezogen sich auf das SAS. UE, die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT regelmäßig erfasst und dokumentiert. Diese werden als UE nach Therapiebeginn bezeichnet. UE, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. Als therapiebedingt gelten UE, die auf die Behandlung mit HC3 oder Blinatumomab zurückzuführen sind. Veränderte sich der Schweregrad eines UE im Verlauf der Erfassung bis zum Zeitpunkt der Auflösung, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem im Verlauf höchsten Schweregrad dokumentiert. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung wurden nicht als UE dokumentiert. Auswertungen zu UE im Rahmen der Sicherheit wurden gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage wurden Auswertungen zu den UE Gesamtraten zusätzlich ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen durchgeführt. UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE.
Quelle: (58, 62, 64),	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-41 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie 20120215 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Für die Auswertung wurde das volle SAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patientinnen und Patienten ein, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. In den Studienunterlagen sind die Protokollverletzer und die Lost-to-Follow-up-Patientinnen und -Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin / den Prüfer oder durch die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für UE aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
UE gesamt	54 (100,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	50 (96,2)	0,13 [0,07; 0,16]	2,19 [1,45; 3,31]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	33 (61,1)	1,70 [1,31; 1,90]	43 (82,7)	0,26 [0,20; 0,33]	0,41 [0,25; 0,67]	< 0,001
SUE	15 (27,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	24 (46,2)	n. b. [0,56; n. b.]	0,50 [0,26; 0,96]	0,029
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	0,17

Ereignis	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
Tod aufgrund von UE	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
UE gesamt ohne Progressionsereignisse ^c	54 (100,0)	0,03 [n. b.; n. b.]	50 (96,2)	0,13 [0,07; 0,16]	2,19 [1,45; 3,31]	< 0,001
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse ^c	33 (61,1)	1,70 [1,31; 1,90]	43 (82,7)	0,26 [0,20; 0,33]	0,41 [0,25; 0,67]	< 0,001
SUE ohne Progressionsereignisse ^c	15 (27,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	23 (44,2)	n. b. [0,56; n. b.]	0,52 [0,27; 1,02]	0,046
Therapieabbruch aufgrund von UE ohne Progressionsereignisse ^c	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]	0,167
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Das Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Ein HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ vs. M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ vs. M2). d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test e: Ausgeschlossen werden folgende Terms: Acute lymphocytic leukaemia (in remission); Philadelphia positive acute lymphocytic leukaemia; Mature B-cell type acute leukaemia; Acute lymphocytic leukaemia; Acute lymphocytic leukaemia recurrent; Acute lymphocytic leukaemia refractory; B precursor type acute leukaemia; Leukaemia; Leukaemic infiltration; Lymphocytic leukaemia; B-cell type acute leukaemia; Philadelphia chromosome negative; Philadelphia chromosome positive; Minimal residual disease; Disease progression. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Zur Analyse des Auftretens von UE nach Therapiebeginn wird das SAS herangezogen. Das SAS umfasst 106 Patientinnen und Patienten, von denen 54 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Blinatumomab und 52 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit HC3 behandelt wurden.

UE wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm und bei 96,2 % der Patientinnen und Patienten (50/52) im HC3-Arm berichtet. UE des CTCAE Grades 3 oder höher traten bei 61,1 % der Patientinnen und Patienten (33/54) in der Blinatumomab-Gruppe und 82,7 % der Patientinnen und Patienten (43/52) in der HC3-Gruppe auf. SUE erlitten 27,8 % der Patientinnen und Patienten (15/54) im Blinatumomab-Arm und 46,2 % der Patientinnen und Patienten (24/52) im HC3-Arm.

Es liegt demnach eine klinisch relevante Reduktion der Anzahl schwerer und SUE um 21 % um jeweils ca. 20 % bei einer Therapie mit Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit HC3

vor. Die zugehörigen HR zeigen eine statistisch signifikante Risikoreduktion für beide Ereignisarten auf (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67]; $p < 0,001$ bzw. HR: 0,50; 95 %-KI [0,26; 0,96]; $p = 0,029$).

Bei 2 Patientinnen und Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. Auslöser hierfür waren eine Erkrankung des Nervensystems und das Auftreten von Krampfanfällen. Es kam zu keinem Therapieabbruch im HC3-Arm. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf.

Die KM-Kurven der Analysen sind Anhang 4-G zu entnehmen.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Neurologische Ereignisse						
Gesamt	26 (48,1)	n. b. [0,20; n. b.]	15 (28,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,01 [1,05; 3,83]	0,0331
Schwerwiegend	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,82 [0,56; 41,74]	0,1204
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,73 [0,28; 26,84]	0,3790
Zytokinfreisetzungs-Syndrom^d						
Gesamt	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,27 [0,21; 25,15]	0,4918
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer^d						
Gesamt	26 (48,1)	n. b. [0,07; n. b.]	2 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	16,38 [3,88; 69,24]	$< 0,0001$
Schwerwiegend	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3173
Infektionen						
Gesamt	25 (46,3)	1,90 [1,70; n. b.]	18 (34,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,99 [0,54; 1,82]	0,9608

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Schwerwiegend	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,54 [0,15; 1,92]	0,3326
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	11 (20,4)	n. b. [2,00; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,40 [0,51; 3,84]	0,5055
Neutropenie und febrile Neutropenie						
Gesamt	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	28 (53,8)	0,51 [0,36; n. b.]	0,37 [0,18; 0,72]	0,0027
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	12 (23,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0002
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	11 (20,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	27 (51,9)	0,51 [0,36; n. b.]	0,34 [0,17; 0,69]	0,0020
Medikationsfehler^d						
Gesamt	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3272
Schwerwiegend	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3272
Kapillarleck-Syndrom						
Gesamt	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3173
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3173
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3173
Lymphopenie^d						
Gesamt	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3272
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3272
Erniedrigte Immunglobulinwerte						
Gesamt	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,34 [0,48; 3,79]	0,5758
Schwerwiegend	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,4008

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,84 [0,05; 13,57]	0,9022
Erhöhte Leberwerte						
Gesamt	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (28,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,39 [0,16; 0,96]	0,0329
Schwerwiegend	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,3074
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,31 [0,08; 1,15]	0,0642
Embolische und thrombotische Ereignisse^d						
Gesamt	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0437
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,1404
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). c: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. d: SUE von besonderem Interesse: CRS; embolische und thrombotische Ereignisse; Lymphopenie; Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer sowie schwere UE von besonderem Interesse: CRS; Medikationsfehler traten in keinem Behandlungsarm auf und werden daher hier nicht mitaufgelistet; selbiges gilt für Immunogenität, Leuko-enzephalopathie und Tumorlyse-Syndrom jeglichen Schweregrades. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Für Neurologische Ereignisse zeigte sich für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 2,01 [1,05; 3,83]; p = 0,0331).

Für Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer zeigte sich für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 16,38 [3,88; 69,24]; p = 0,0001).

Für Neutropenie und febrile Neutropenie zeigte sich für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,18; 0,72]; p = 0,0027). Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zeigte sich

ebenfalls in der schwerwiegenden Neutropenie und febrile Neutropenie (p-Wert: 0,0002). Aufgrund der fehlenden Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden. Ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Blinatumomab zeigte sich außerdem in der schweren Neutropenie und febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,34 [0,17; 0,69]; p = 0,0020).

Für Erhöhte Leberwerte zeigte sich für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,16; 0,96]; p = 0,0329).

Für Embolische und thrombotische Ereignisse zeigte sich für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p-Wert: 0,0437). Aufgrund der fehlenden Ereignisse in mindestens einem Behandlungsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden.

Zusammenfassend erwies sich die Verträglichkeit von Blinatumomab als günstig und entsprach den Beobachtungen aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar. Die Häufigkeit (febriler) Neutropenie war in der Blinatumomab-Gruppe signifikant niedriger als in der Konsolidierungskemotherapie-Gruppe; daher bietet Blinatumomab einen klinisch relevanten Sicherheitsvorteil gegenüber einer intensiven multidrug-Konsolidierungskemotherapie. Dies ist besonders wichtig, da eine Konsolidierungskemotherapie nach der Induktionskemotherapie häufig mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer alloHSZT verringern können. Neurologische Toxizität und ein CRS sind als spezifische Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blinatumomab bekannt. Lediglich 3 Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und eine Patientin / ein Patient in der Konsolidierungskemotherapie-Gruppe erlitten neurologische Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4, und es wurden kein CRS vom CTCAE Grad 3 oder höher in der Blinatumomab-Gruppe berichtet.

Für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der behandlungsbedingten schweren, lebensbedrohlichen und SUE ein zentrales Therapieziel. Insgesamt lässt sich sowohl bei der generellen Betrachtung der UE als auch bei den dargestellten Ergebnissen zu den AESI im Vergleich zur HC3 ein besseres Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Blinatumomab ableiten.

Die KM-Kurven der Analysen sind Anhang 4-G zu entnehmen.

UE nach Therapiebeginn nach SOC und PT und nach Schweregrad

Tabelle 4-44: Ergebnisse für UE nach SOC und PT und nach Schweregrad aus RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten						
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
Gesamt (SOC)	20 (37,0)	n. b. [1,64; n. b.]	39 (75,0)	0,33 [0,26; 0,39]	0,33 [0,19; 0,58]	< 0,0001
Anämie	13 (24,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	24 (46,2)	n. b. [0,43; n. b.]	0,40 [0,20; 0,81]	0,0080
Neutropenie	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	16 (30,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,27 [0,10; 0,74]	0,0067
Thrombozytopenie	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,18 [0,05; 0,64]	0,0035
Febrile Neutropenie	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,19 [0,05; 0,66]	0,0036
<i>Augenerkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,08; 1,07]	0,0488
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Gesamt (SOC)	39 (72,2)	1,51 [1,02; 1,70]	39 (75,0)	0,21 [0,16; 0,26]	0,61 [0,38; 0,97]	0,0307
Übelkeit	23 (42,6)	2,03 [1,67; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,29 [1,05; 4,98]	0,0298
Erbrechen	17 (31,5)	n. b. [2,03; n. b.]	11 (21,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,35 [0,63; 2,90]	0,4264
Diarrhö	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,08 [0,45; 2,58]	0,8665
Stomatitis	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	28 (53,8)	0,79 [0,26; n. b.]	0,22 [0,11; 0,45]	< 0,0001
Abdominalschmerz	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (21,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,56 [0,22; 1,45]	0,2285
Obstipation	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,58 [0,18; 1,86]	0,3562

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Gesamt (SOC)	48 (88,9)	0,07 [0,03; 0,07]	19 (36,5)	n. b. [1,48; n. b.]	6,44 [3,54; 11,72]	< 0,0001
Fieber	44 (81,5)	0,07 [0,03; 0,07]	10 (19,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	11,57 [5,13; 26,07]	< 0,0001
Schleimhautentzündung	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,65 [0,50; 5,40]	0,4037
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	10 (19,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,45 [0,15; 1,32]	0,1378
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>						
Gesamt (SOC)	15 (27,8)	n. b. [2,10; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,64 [1,34; 16,08]	0,0079
Hypogamma- globulinämie	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,64 [0,53; 13,14]	0,2191
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	25 (46,3)	1,90 [1,70; n. b.]	18 (34,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,99 [0,54; 1,82]	0,9608
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>						
Gesamt (SOC)	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,18 [0,41; 3,34]	0,7601
<i>Untersuchungen</i>						
Gesamt (SOC)	22 (40,7)	n. b. [1,54; n. b.]	22 (42,3)	n. b. [0,46; n. b.]	0,91 [0,50; 1,67]	0,7484
Thrombozytenzahl vermindert	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	8 (15,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,70 [0,25; 1,93]	0,4787
Alaninaminotransferase erhöht	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,59 [0,17; 2,02]	0,3867
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
Gesamt (SOC)	19 (35,2)	n. b. [1,90; n. b.]	13 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,60 [0,78; 3,28]	0,1941
Hypokaliämie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,34 [0,42; 4,28]	0,6213

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (28,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,37 [0,15; 0,91]	0,0251
Rückenschmerzen	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,41 [0,10; 1,67]	0,2020
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Gesamt (SOC)	24 (44,4)	n. b. [0,95; n. b.]	12 (23,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,28 [1,13; 4,62]	0,0189
Kopfschmerzen	20 (37,0)	n. b. [1,64; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,25 [1,02; 4,97]	0,0386
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	9 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,71 [0,57; 5,13]	0,3316
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>						
Gesamt (SOC)	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,40 [0,11; 1,40]	0,1389
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Gesamt (SOC)	12 (22,2)	n. b. [2,16; n. b.]	10 (19,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,92 [0,39; 2,16]	0,8426
Epistaxis	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,49 [0,15; 1,59]	0,2293
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>						
Gesamt (SOC)	24 (44,4)	n. b. [1,64; n. b.]	14 (26,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,46 [0,75; 2,86]	0,2681
Ausschlag	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,23 [0,39; 3,91]	0,7258
Erythem	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,31 [0,46; 11,63]	0,2923
Pruritus	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,90 [0,27; 3,01]	0,8628
<i>Gefäßerkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	16 (29,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (21,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,26 [0,58; 2,75]	0,5537
Hypertonie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,47 [0,42; 5,07]	0,5425

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Hypotonie	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,47 [0,42; 5,10]	0,5289
SUE nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
Gesamt (SOC)	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0001
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (17,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0019
Neutropenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0770
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Gesamt (SOC)	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,30 [0,03; 2,87]	0,2665
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,54 [0,15; 1,92]	0,3326
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Gesamt (SOC)	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,82 [0,56; 41,74]	0,1204
UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
Gesamt (SOC)	15 (27,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	38 (73,1)	0,33 [0,26; 0,39]	0,24 [0,13; 0,45]	< 0,0001
Anämie	8 (14,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	22 (42,3)	n. b. [0,43; n. b.]	0,23 [0,10; 0,56]	0,0003
Neutropenie	5 (9,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	14 (26,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,32 [0,11; 0,88]	0,0213
Thrombozytopenie	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (21,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,09; 0,92]	0,0258
Febrile Neutropenie	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,13 [0,03; 0,57]	0,0015
Leukopenie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0719

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
<i>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,38 [0,07; 2,11]	0,2535
Aplasie	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	4 (7,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,38 [0,07; 2,11]	0,2535
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
Gesamt (SOC)	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	17 (32,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,25 [0,10; 0,63]	0,0018
Stomatitis	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	16 (30,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,14 [0,04; 0,48]	0,0003
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
Gesamt (SOC)	10 (18,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	7,97 [1,02; 62,44]	0,0189
Schleimhautentzündung	7 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0196
Fieber	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,1236
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	2 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,26 [0,05; 1,24]	0,0694
Lebertoxizität	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0700
Hypertransaminasämie	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0719
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	11 (20,4)	n. b. [2,00; n. b.]	6 (11,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,40 [0,51; 3,84]	0,5055
<i>Untersuchungen</i>						
Gesamt (SOC)	12 (22,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (28,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,68 [0,32; 1,47]	0,3271
Thrombozytenzahl vermindert	6 (11,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	8 (15,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,60 [0,21; 1,75]	0,3443
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,85 [0,33; 10,26]	0,4770

UE nach SOC und PT	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 52)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
Leukozytenzahl erniedrigt	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3,92 [0,44; 35,09]	0,1872
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	5 (9,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,20 [0,02; 1,70]	0,1006
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Gesamt (SOC)	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,1240
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>						
Gesamt (SOC)	1 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,32 [0,03; 3,07]	0,2946
Epistaxis	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	3 (5,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,0917
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>						
Gesamt (SOC)	3 (5,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,1366
<i>Gefäßerkrankungen</i>						
Gesamt (SOC)	4 (7,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	2 (3,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,78 [0,32; 10,05]	0,5088
Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT						
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>						
Gesamt (SOC)	2 (3,7)		0 (0,0)			
Erkrankung des Nervensystems	1 (1,9)		0 (0,0)			
Krampfanfall	1 (1,9)		0 (0,0)			
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5. b: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). c: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Im Folgenden werden UE nach Therapiebeginn nach SOC und zugehörigen PT sowie Schweregrad beschrieben, sofern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vorliegt. SOC und zugehörige PT, für die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt wurden, können Tabelle 4-44 entnommen werden, werden jedoch nicht gesondert beschrieben.

In der Blinatumomab-Gruppe waren die häufigsten UE nach SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (88,9 %; mehrheitlich Fieber), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (72,2 %; mehrheitlich Übelkeit und Erbrechen), Erkrankungen des Nervensystems (44,4 %; mehrheitlich Kopfschmerzen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (37,0 %; mehrheitlich Anämie) sowie Erkrankungen des Immunsystems (27,8 %; vorwiegend Hypogammaglobulinämie) auf. Die häufigsten SUE nach SOC in der Blinatumomab-Gruppe waren Erkrankungen des Nervensystems (9,3 %) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (7,4 %). Die häufigsten UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC in der Blinatumomab-Gruppe waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (27,8 %; mehrheitlich Anämie) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (18,5 %; mehrheitlich Schleimhautentzündung) und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (11,1 %; überwiegend Stomatitis).

Im HC3-Arm waren die häufigsten UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (75,0 %; mehrheitlich Stomatitis), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (75,0 %; darunter Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (36,5 %; mehrheitlich Fieber) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (28,8 %). Die häufigsten SUE nach SOC in der HC3-Gruppe waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (25,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,5 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,8 %). Die häufigsten UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC waren Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (73,1 %; darunter Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (32,7 %; mehrheitlich Stomatitis).

Bei 2 Patientinnen und Patienten des Blinatumomab-Studienarmes und keiner Patientin / keinem Patienten der Kontrollgruppe erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund von UE. Beiden Fällen lag eine Erkrankung des Nervensystems zugrunde. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf.

Im Blinatumomab-Arm war das Risiko für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR: 0,61; 95 %-KI [0,38; 0,97]; $p = 0,031$) einschließlich Stomatitis, für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,33; 95 %-KI [0,19; 0,58]; $p < 0,001$), einschließlich Anämie, Neutropenie, febriler Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR: 0,37; 95 %-KI [0,15; 0,91]; $p = 0,025$) signifikant geringer als im Vergleichsarm. Hinsichtlich SUE nach SOC traten statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Blinatumomab bei Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems auf (HR: n. b., aufgrund der 0 Ereignisse im Blinatumomab-Arm; $p < 0,001$), einschließlich febriler Neutropenie. Das Risiko für schwere (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen

des Blutes und Lymphsystems (HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,45]; $p < 0,001$) einschließlich Anämie, Neutropenie, febriler Neutropenie und Thrombozytopenie sowie für schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR: 0,25; 95 %-KI [0,10; 0,63]; $p = 0,002$) einschließlich Stomatitis konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 signifikant gesenkt werden.

Unter HC3 bestand hingegen ein reduziertes Risiko im Vergleich zu Blinatumomab für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 6,44; 95 %-KI [3,54; 11,72]; $p < 0,001$), einschließlich Fieber, für Erkrankungen des Nervensystems (HR: 2,28; 95 %-KI [1,13; 4,62]; $p = 0,019$), einschließlich Kopfschmerzen, für Erkrankungen des Immunsystems (HR: 4,64; 95 %-KI [1,34; 16,08]; $p = 0,008$), sowie für den PT Übelkeit (HR: 2,29; 95 %-KI [1,05; 4,98]; $p = 0,030$). Bei SUE nach SOC traten keine statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von HC3 auf. Das Risiko für schwere (CTCAE Grad ≥ 3) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 7,97; 95 %-KI [1,02; 62,44]; $p = 0,019$) einschließlich Schleimhautentzündung konnte durch die Behandlung mit HC3 im Vergleich zu Blinatumomab signifikant gesenkt werden.

Zusammenfassend erwies sich die Verträglichkeit von Blinatumomab als günstig und entsprach den Beobachtungen aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar. Die Häufigkeit hämatologischer Toxizitäten, einschließlich schwerwiegender und schwerer febriler Neutropenie war in der Blinatumomab-Gruppe signifikant niedriger als in der Konsolidierungskemotherapie-Gruppe. Daher bietet Blinatumomab einen klinisch relevanten Sicherheitsvorteil gegenüber einer intensiven multidrug-Konsolidierungskemotherapie. Dies ist besonders wichtig, da eine Konsolidierungskemotherapie nach der Induktionschemotherapie häufig mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer alloHSZT verringern können.

Die KM-Kurven der Analysen sind Anhang 4-G zu entnehmen.

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 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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

¹⁹ unbesetzt

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.

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

Tabelle 4-45 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Region	Knochenmark- / MRD-Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungs- beginn
Mortalität	●	●	●	●	●	○	○
Morbidität							
EFS	●	●	●	●	●	○	○
MRD-Remission gemäß PCR	●	●	●	●	●	○	○
Unerwünschte Ereignisse							
UE ^a	●	●	●	●	●	○	○
● A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten, jegliche UE von besonderem Interesse, schwerwiegende UE von besonderem Interesse, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse, sowie jegliche UE, SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 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.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (20120215) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Geschlecht	Region	Ethnie	Alter	Knochenmark- / MRD- Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungsbeginn
Mortalität	0,3110	n. b.	0,2323	0,5383	0,5443	0,1214	0,6457
Morbidität							
EFS	0,0791	n. b.	0,4198	0,4368	0,3697	0,2391	0,4657
MRD-Remission gemäß PCR	0,5483	n. b.	0,0614	0,4777	0,5295	0,6451	0,1140
Sicherheit							
UE	0,5367	n. b.	0,4491	0,3685	0,7888	0,1133	0,0866
SUE	0,8280	n. b.	0,0590	0,0968	0,4371	0,1828	0,1129
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,1460	n. b.	0,7842	0,9418	0,6486	0,7239	0,5518
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	0,9990	n. b.	0,9998	0,9989	0,9989	0,9989	0,9991
UE ohne Progressereignisse	0,5367	n. b.	0,4491	0,3685	0,7888	0,1133	0,0866
SUE ohne Progressereignisse	0,7206	n. b.	0,0689	0,1151	0,3728	0,1589	0,1517
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressereignisse	0,1460	n. b.	0,7842	0,9418	0,6486	0,7239	0,5518
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Progressereignisse	0,9990	n. b.	0,9998	0,9989	0,9989	0,9989	0,9991

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Ethnie	Alter	Knochenmark- / MRD- Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungsbeginn
UE von besonderem Interesse							
Neurologische Ereignisse	0,0158	n. b.	0,4942	0,8180	0,6620	0,1102	0,8627
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	0,9999	n. b.	0,9999	0,9962	0,9999	0,9965	0,9999
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	0,5950	n. b.	0,9925	0,3973	0,6733	0,9921	0,9280
Infektionen	0,1389	n. b.	0,9845	0,1144	0,5791	0,8445	0,0476
Neutropenie und febrile Neutropenie	0,4233	n. b.	0,1497	0,7456	0,7417	0,0878	0,0782
Medikationsfehler	0,9993	n. b.	0,9994	0,9993	0,9992	0,9992	0,9994
Kapillarleck-Syndrom	0,9993	n. b.	0,9995	0,9993	0,9995	0,9994	0,9993
Lymphopenie	0,9993	n. b.	0,9994	0,9993	0,9992	0,9992	0,9994
Erniedrigte Immunglobulinwerte	0,6827	n. b.	0,7521	0,6803	0,3142	0,5032	0,3875
Erhöhte Leberwerte	0,9887	n. b.	0,3010	0,9564	0,8250	0,8735	0,9593
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,9999	n. b.	0,9989	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
SUE von besonderem Interesse							
Neurologische Ereignisse	0,9998	n. b.	0,9955	0,9961	0,9949	0,9949	0,9956
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	0,9993	n. b.	0,9999	0,9993	0,9994	0,9992	0,9994
Infektionen	0,1998	n. b.	0,9938	0,9999	0,4482	0,4922	0,3325
Neutropenie und febrile Neutropenie	0,9999	n. b.	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
Medikationsfehler	0,9993	n. b.	0,9994	0,9993	0,9992	0,9992	0,9994

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Ethnie	Alter	Knochenmark- / MRD- Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungsbeginn
Kapillarleck-Syndrom	0,9993	n. b.	0,9995	0,9993	0,9995	0,9994	0,9993
Erniedrigte Immunglobulinwerte	0,9994	n. b.	0,9997	0,9993	0,9992	0,9992	0,9993
Erhöhte Leberwerte	0,9993	n. b.	0,9995	0,9993	0,9993	0,9993	0,9993
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse							
Neurologische Ereignisse	0,9965	n. b.	0,9961	0,9997	0,9952	0,9953	0,9955
Infektionen	0,5758	n. b.	0,9913	0,9912	0,2696	0,8854	0,3864
Neutropenie und febrile Neutropenie	0,4070	n. b.	0,1333	0,8812	0,8361	0,0995	0,1301
Kapillarleck-Syndrom	0,9993	n. b.	0,9995	0,9993	0,9995	0,9994	0,9993
Lymphopenie	0,9993	n. b.	0,9994	0,9993	0,9992	0,9992	0,9994
Erniedrigte Immunglobulinwerte	0,9966	n. b.	0,9976	0,9999	0,9971	0,9969	0,9967
Erhöhte Leberwerte	0,1090	n. b.	0,1033	0,9920	0,5164	0,8916	0,7419
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,9999	n. b.	0,9992	0,9990	0,9989	0,9990	0,9991
UE nach SOC und PT							
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
Gesamt (SOC)	0,9483	n. b.	0,7324	0,9334	0,8595	0,1442	0,0991
Anämie	0,8107	n. b.	0,7522	0,8446	0,7688	0,2828	0,2101
Neutropenie	0,9366	n. b.	0,9915	0,9895	0,1900	0,5868	0,9904
Thrombozytopenie	0,6071	n. b.	0,9925	0,9914	0,3070	0,5331	0,9704
Febrile Neutropenie	0,4943	n. b.	0,9930	0,1610	0,9905	0,9936	0,9416

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Ethnie	Alter	Knochenmark- / MRD- Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungsbeginn
<i>Augenerkrankungen</i>							
Gesamt (SOC)	0,6175	n. b.	0,4066	0,9495	0,9498	0,5964	0,8874
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
Gesamt (SOC)	0,0281	n. b.	0,0636	0,8288	0,8891	0,5692	0,0981
Übelkeit	0,5560	n. b.	0,9877	0,4431	0,5178	0,8689	0,1597
Stomatitis	0,0469	n. b.	0,5658	0,7131	0,9941	0,3129	0,5722
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
Gesamt (SOC)	0,9447	n. b.	0,3454	0,1024	0,6030	0,1871	0,6906
Fieber	0,9192	n. b.	0,2858	0,0763	0,7985	0,3590	0,4898
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>							
Erkrankungen des Immunsystems	0,9218	n. b.	0,9913	0,9132	0,8508	0,2829	0,6890
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>							
Gesamt (SOC)	0,0348	n. b.	0,8172	0,1122	0,1889	0,9916	0,0299
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>							
Gesamt (SOC)	0,0393	n. b.	0,4079	0,9379	0,5247	0,1595	0,8121
Kopfschmerzen	0,0693	n. b.	0,9883	0,3341	0,3971	0,9294	0,9634
SUE nach SOC und PT							
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
Gesamt (SOC)	0,9999	n. b.	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Ethnie	Alter	Knochenmark- / MRD- Status zu Baseline	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv	MRD vor Behandlungsbeginn
Febrile Neutropenie	0,9999	n. b.	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT							
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>							
Gesamt (SOC)	0,7730	n. b.	0,8399	0,2433	0,8267	0,5547	0,1077
Anämie	0,6045	n. b.	0,9190	0,3392	0,7623	0,7857	0,5695
Neutropenie	0,9630	n. b.	0,9917	0,9900	0,1678	0,4722	0,9908
Thrombozytopenie	0,6419	n. b.	0,9929	0,9915	0,2835	0,4857	0,7414
Febrile Neutropenie	0,9926	n. b.	0,9937	0,4211	0,9913	0,9910	0,9937
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>							
Gesamt (SOC)	0,4528	n. b.	0,9899	0,6335	0,6828	0,8077	0,3568
Stomatitis	0,5060	n. b.	0,9936	0,4137	0,9935	0,9906	0,9924
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>							
Gesamt (SOC)	0,9929	n. b.	0,9943	0,9928	0,9927	0,9932	0,9928
Schleimhautentzündung	0,9999	n. b.	0,9984	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999
Datenschnitt: 22.03.2023							
Quelle: Anhang 4-G							

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

4.3.1.3.2.1 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT*UE von besonderem Interesse*

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse Neurologische Ereignisse und Infektionen aus RCT (20120215) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		HC3		Behandlungseffekt 20120215	
	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Neurologische Ereignisse						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0158						
Männlich	19/30 (63,3)	0,4 [0,1; n. b.]	4/20 (20,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	4,56 [1,55; 13,47]	0,0026
Weiblich	7/24 (29,2)	n. b. [1,7; n. b.]	11/32 (34,4)	n. b. [0,4; n. b.]	0,79 [0,30; 2,06]	0,6337
Infektionen						
MRD vor Behandlungsbeginn; p-Wert der Interaktion: 0,0476						
< 10 ⁻⁴	17/28 (60,7)	1,8 [1,4; n. b.]	9/29 (31,0)	n. b. [1,2; n. b.]	1,86 [0,83; 4,19]	0,1264
≥ 10 ⁻⁴	8/26 (30,8)	n. b. [1,8; n. b.]	9/23 (39,1)	n. b. [0,6; n. b.]	0,56 [0,21; 1,45]	0,2212
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt) / 30,5 b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für Neurologische Ereignisse eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0158$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppe MRD vor Behandlungsbeginn zeigte sich für Infektionen eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0476$): Da die Ergebnisse aller Subgruppenkategorien nicht statistisch signifikant sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE nach SOC und PT aus RCT mit (20120215) dem zu vergleichenden Arzneimittel

SOC PT Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		HC3		Behandlungseffekt 20120215	
	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt (SOC)						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0281						
Männlich	25/30 (83,3)	1,4 [0,3; 1,7]	13/20 (65,0)	0,3 [0,1; n. b.]	1,13 [0,57; 2,23]	0,7278
Weiblich	14/24 (58,3)	1,7 [0,7; n. b.]	26/32 (81,3)	0,2 [0,1; 0,3]	0,37 [0,19; 0,72]	0,0030
Stomatitis						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0469						
Männlich	8/30 (26,7)	n. b. [2,0; n. b.]	7/20 (35,0)	n. b. [0,3; n. b.]	0,52 [0,19; 1,46]	0,2161
Weiblich	4/24 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	21/32 (65,6)	0,3 [0,2; 1,1]	0,13 [0,04; 0,39]	< 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt (SOC)						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0348						
Männlich	5/30 (16,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	2/20 (10,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,54 [0,30; 7,96]	0,6039
Weiblich	2/24 (8,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	13/32 (40,6)	n. b. [0,4; n. b.]	0,16 [0,04; 0,71]	0,0062
MRD vor Behandlungsbeginn; p-Wert der Interaktion: 0,0299						
< 10 ⁻⁴	2/28 (7,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	12/29 (41,4)	n. b. [0,4; n. b.]	0,14 [0,03; 0,65]	0,0032
≥ 10 ⁻⁴	5/26 (19,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	3/23 (13,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,17 [0,28; 4,98]	0,8269

SOC PT Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		HC3		Behandlungseffekt 20120215	
	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Median ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt (SOC)						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0393						
Männlich	17/30 (56,7)	1,2 [0,1; n. b.]	3/20 (15,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	5,00 [1,46; 17,10]	0,0043
Weiblich	7/24 (29,2)	n. b. [1,7; n. b.]	9/32 (28,1)	n. b. [1,5; n. b.]	0,95 [0,35; 2,58]	0,9209
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt) / 30,5 b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test Datenschnitt: 22.03.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht statistisch signifikant ($p = 0,0281$). Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Stomatitis (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht statistisch signifikant ($p = 0,0469$). Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen war das Ergebnis des Interaktionstests in folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Geschlecht ($p = 0,0348$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- MRD vor Behandlungsbeginn ($p = 0,0299$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Erkrankungen des Nervensystems war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht statistisch signifikant ($p = 0,0393$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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-

beziehungsweise 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.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-50: 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>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-52 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-54 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-55: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-57: 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.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Evidenzstufe

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie 20120215. Gemäß § 11 des zweiten Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei RCT um Studien der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Die Studie 20120215 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-D) überprüft und für hoch bewertet. Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Da alle Endpunkte entsprechend objektiven und adäquaten Methoden erhoben und gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurden, ist trotz fehlender Verblindung nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin / den Prüfer oder durch die Patientinnen und Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie 20120215 wurde daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft. Die qualitative Ergebnissicherheit für Endpunkte dieser Studie ist somit als hoch einzuschätzen.

Validität der Endpunkte

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Blinatumomab wurden im AWG etablierte patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studie 20120215 standardisiert erhoben und bewertet wurden. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet und die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studie und der Validität der betrachteten Endpunkte können Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden, die als **Hinweis** einzustufen sind. Diese Einschätzung wurde vom G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung bestätigt (22).

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie beurteilt wurde, sind in Tabelle 4-60 zusammengefasst.

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie 20120215

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3		Ausmaß des Zusatz-nutzens
Mortalität	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,33 [0,16; 0,66]; < 0,001 79,6 vs. 50,9 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 25,6 [17,5; n. b.]	Erheblicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Monate) [95 %-KI]	0,35 [0,20; 0,61]; < 0,001 61,1 vs. 35,1 n. b. [24,8; n. b.] vs. 7,8 [5,8; 13,4]	Erheblicher Zusatznutzen
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	1,3 [1,0; 1,6]; 0,029 97,9 vs. 54,2	
Kumulative Rezidiv- inzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) Median (Monate) [95 %-KI]	0,27 [0,15; 0,48]; < 0,001 29,6 vs. 63,2 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 7,9 [5,8; 18,6]	
Rate der alloHSZT in CR	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^b	1,24 [1,03; 1,50]; 0,026 94,4 vs. 68,4	
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) ^a Median (Tage) [95 %-KI]	0,30 [0,13; 0,69]; 0,002 80,4 vs. 48,7 n. b. [n. b.; n. b.] vs. 1.558 [431; n. b.]	
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI]	3,92 [1,00; 14,78] vs. 5,13 [1,31; 18,98]	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. HC3		Ausmaß des Zusatz-nutzens
Sicherheit			
UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	2,19 [1,45; 3,31]; < 0,001 100,0 vs. 96,2	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 61,1 vs. 82,7	
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,50 [0,26; 0,96]; 0,029 27,8 vs. 46,2	
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; 0,17 3,7 vs. 0,0	
Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b. 0,0 vs. 0,0	
a: Relative Häufigkeit der zensierten Patientinnen und Patienten b: Vor dem Eintreten eines Rezidivs Datenschnitt: 22.03.2023			

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

Mortalität

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Das Standardziel der Reinduktionstherapie ist das Erreichen einer zweiten CR und eine anschließende alloHSZT, wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status der Patientin / des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde nach etwa 58 Beobachtungsmonaten im Studienarm mit Blinatumomab noch nicht erreicht und betrug im HC3-Arm 25,6 Monate. Unter Blinatumomab waren 79,6 % der Patientinnen und Patienten zur letzten Beobachtung am Leben und mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt, während im HC3-Arm nur noch 50,9 % der Patientinnen und Patienten zur letzten Beobachtung am Leben waren. Dieser überragende therapeutische Erfolg durch den Einsatz von nur einem Zyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie spiegelt sich auch in einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 67 % wider (HR: 0,33; 95 %-KI [0,16; 0,66]; $p < 0,001$).

Fazit zur Mortalität

Die Behandlung mit Blinatumomab führte zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens pädiatrischer Patientinnen und Patienten und belegt damit einen erheblichen Zusatznutzen; zudem ist höchstwahrscheinlich auch die Heilungsrate deutlich erhöht.

Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab gegenüber der ZVT.

Morbidität

In der Studie 20120215 wurden die Endpunkte EFS, MRD-Remission, kumulative Rezidivinzidenz und Rate der alloHSZT in CR, unterstützt durch das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR und die 100-Tage Mortalität nach alloHSZT in CR, zur Erfassung der Nutzenkategorie Morbidität untersucht.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Mittels des Endpunkts EFS konnte eine statistisch signifikante und deutliche Verbesserung der Morbidität gemessen werden. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, wurde unter Blinatumomab mehr als halbiert im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR: 0,35; 95 %-KI [0,20; 0,61]; $p < 0,001$). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis zur letzten Beobachtung rezidivfrei und am Leben waren, war im Blinatumomab-Arm deutlich höher als im Chemotherapiearm (61,1 % vs. 35,1 %), somit konnte bei etwa jedem vierten Patienten ein Tod oder ein Rezidiv vermieden werden.

MRD-Remission

Die Bestimmung des MRD-Status gehört im klinischen Alltag in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard für ALL-Patientinnen und -Patienten (6). Die MRD-Remission zum Zeitpunkt der alloHSZT ist ein klinisch bedeutsamer Prognosefaktor für den kurativen Therapieerfolg der Transplantation und hat als maßgeblicher Prädiktor für das Rezidivrisiko großen Einfluss auf die langfristige Überlebenschancen der erkrankten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (7-9). Ein schlechtes molekulares Ansprechen überträgt sich in geringere Überlebenschancen und geht zusätzlich mit einer enormen Belastung für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familie einher. Mit einem Behandlungszyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie konnte die Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission zu erreichen, signifikant erhöht werden (RR: 1,3; 95 %-KI [1,0; 1,6]; $p = 0,029$). So befanden sich am Ende des Behandlungszyklus gemäß PCR-Analyse nahezu alle der mit Blinatumomab behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (97,9 %) in MRD-Remission, während nur etwa die Hälfte der mit HC3 behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (54,2 %) eine MRD-Remission erreichte.

Kumulative Rezidivinzidenz

Das primäre Ziel der Heilung der ALL geht automatisch mit der Vermeidung eines Rezidivs einher. Bei einem Rezidiv sinkt die Chance auf Überleben und Heilung dramatisch (10, 11); die kumulative Rezidivinzidenz ist somit als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Zudem stellt ein Rezidiv sowohl für die betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten als auch für deren Eltern und Angehörige eine erhebliche psychische Belastung dar und ist somit von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie erlitten mit 63,2 % vs. 29,6 % mehr als doppelt so viele der mit HC3 behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten ein Rezidiv als unter Blinatumomab. Mit einer Risikoreduktion um 73 % liegt daher ein statistisch signifikanter und

klinisch relevanter erheblicher Vorteil in Bezug auf die kumulative Rezidivinzidenz für die Therapie mit Blinatumomab vor (HR: 0,27; 95 %-KI [0,15; 0,48]; $p < 0,001$).

Rate der alloHSZT in CR

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie der Standard-Behandlungsansatz mit kurativer Intention, ist allerdings nur bei einer erfolgreichen vorherigen medikamentösen Behandlung Erfolg versprechend und empfohlen (8, 9). Da es sich bei den pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die an dieser klinischen Studie teilnahmen, um Hochrisikopatientinnen und -patienten handelte, war vorgesehen, dass sich alle pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die eine CR2 erreichten, einer alloHSZT unterziehen, während sie sich in CR befanden. Unter Blinatumomab erreichten über 25 % mehr pädiatrische Patientinnen und Patienten eine CR und wurden transplantiert (Blinatumomab: 51 von 54 Patientinnen und Patienten [94,4 %], HC3: 39 von 57 Patientinnen und Patienten [68,4 %]), womit eine wichtige Voraussetzung für die Heilung erreicht wurde.

Der langfristige Erfolg der alloHSZT ist maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängig. Im Blinatumomab-Arm verstarben 10 von 51 der in CR transplantierten pädiatrischen Patientinnen und Patienten (19,6 %). Dem gegenüber steht eine mehr als doppelt so hohe Mortalität von 51,3 % (20/39) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, die vor der alloHSZT in CR mit HC3 behandelt worden waren. Dabei war die mediane Ereigniszeit in einer medianen Beobachtungszeit von 1.742 Tagen im Blinatumomab-Arm nicht erreicht und betrug 1.558 Tage im HC3-Arm. Damit ermöglichte Blinatumomab eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos nach alloHSZT in CR um 70 % (HR: 0,30; 95 %-KI [0,13; 0,69]; $p = 0,002$).

Fazit zur Morbidität

In Summe wurde unter Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 eine MRD-Remission signifikant häufiger erreicht und deutlich mehr pädiatrische Patientinnen und Patienten konnten eine alloHSZT in CR erhalten. Darüber hinaus erlitten weniger als halb so viele mit Blinatumomab behandelte pädiatrische Patientinnen und Patienten ein Rezidiv. In der Gesamtschau lässt sich durch diese klinisch hochrelevanten Vorteile für die Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für Blinatumomab im Vergleich zur ZVT ableiten.

Sicherheit

Bei Betrachtung der UE ist zu berücksichtigen, dass ALL-Patientinnen und -Patienten bereits durch die Grunderkrankung selbst sowie aufgrund der intensiven Vortherapien (Erstlinientherapie sowie 3 Chemotherapieblöcke zur Induktion bzw. Konsolidierung unmittelbar vor Studienbeginn) (immun)geschwächt sind und daher bereits bei Studienbeginn eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustands vorliegt. Viele Patientinnen und Patienten leiden bereits zu Studienbeginn unter krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen,

Blutungen und Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Insgesamt traten bei allen mit Blinatumomab behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten und bei 49 von 52 Patientinnen und Patienten des HC3-Studienarms (96,2 %) UE auf. Klinisch besonders relevante, schwere (CTCAE Grad ≥ 3) (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67]; $p < 0,001$) und schwerwiegende (HR: 0,50; 95 %-KI [0,26; 0,96]; $p = 0,029$) UE traten unter Blinatumomab signifikant seltener auf.

Zusammenfassend erwies sich die Verträglichkeit von Blinatumomab als günstig und entsprach den Beobachtungen aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar.

Die Inzidenz hämatologischer Toxizitäten, einschließlich febriler Neutropenien, war in der Blinatumomab-Gruppe signifikant geringer als in der HC3-Gruppe. Besonders häufig wurden in der HC3-Gruppe schwere (51,9 %) und schwerwiegende Neutropenien (einschließlich febriler Neutropenien) (23,1 %) berichtet, das Risiko für schwere oder schwerwiegende Neutropenien war dabei statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Behandlung mit Blinatumomab (HR: 0,34; 95 %-KI [0,17; 0,69]; $p = 0,002$; bzw. HR: n. b., aufgrund der 0 Ereignisse im Blinatumomab-Arm; $p = 0,0002$). Blinatumomab bietet daher einen klinisch relevanten Sicherheitsvorteil gegenüber einer intensiven multidrug-Konsolidierungschemotherapie. Dies ist besonders wichtig, da eine Konsolidierungschemotherapie nach der Induktionschemotherapie häufig mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer alloHSZT verringern können (12).

Neurologische Toxizität und CRS wurden als besondere Toxizitäten im Zusammenhang mit der Verwendung von Blinatumomab berichtet (13).

Das HR für Neurologische Ereignisse lag bei 2,01 (95 %-KI [1,05; 3,83]; $p = 0,033$). Im Fall der schweren sowie schwerwiegenden neurologischen Ereignisse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Lediglich 3 Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und eine Patientin / ein Patient in der Konsolidierungschemotherapie-Gruppe erlitten Neurologische Ereignisse vom CTCAE Grad 3 oder 4.

Bei 2 Patientinnen und Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einer Patientin / einem Patienten in der HC3-Gruppe trat ein CRS mit einem CTCAE Grad < 3 auf; es wurden keine CRS vom CTCAE Grad 3 oder höher in der Blinatumomab-Gruppe berichtet.

Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die HC3-Chemotherapie auf. Klassische Chemotherapeutika gehen mit hohen Risiken für schwere und SUE einher und insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-ALL werden im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL mehr chemotherapiebedingte Toxizitäten beobachtet. Das führt nicht nur zu einer hohen Bürde für die Patientinnen und Patienten und deren Familien, sondern erfordert darüber hinaus einen längeren stationären

Aufenthalt im Krankenhaus. Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie führt daher sowohl direkt als auch indirekt zu einer substanziellen Entlastung der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten und deren Familien und trägt so zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei (14, 15). Im Vergleich zu einer Behandlung mit einer HC3 wurde das Auftreten von schweren UE und SUE durch Blinatumomab bedeutsam um 50 % bis 59 % reduziert. Diese Reduktion des Risikos für schwere UE und SUE erfüllt damit ein weiteres besonders relevantes Therapieziel in dieser Indikation.

Fazit zur Sicherheit

Insgesamt ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Sicherheit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** durch Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Subgruppen

Für das vorliegende Nutzendossier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, die als demografische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika von Relevanz sind. In der Gesamtschau kann für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie 20120215 wurden 104 von 111 pädiatrische Patientinnen und Patienten (93,7 %) des FAS in Europa rekrutiert. Mit 22 von 111 pädiatrischen Patientinnen und Patienten stammten fast 20 % aller in die Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus Deutschland. Einen kaukasischen ethnischen Hintergrund hatten 96 pädiatrische Patientinnen und Patienten (86,5 %). Das gewählte Therapieregime der Studie 20120215 entspricht den in Deutschland sowie international etablierten Therapieoptionen; trotz zahlreicher internationaler ALL-Therapieprotokolle gilt keines als überlegen oder als Standard (8, 9).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie 20120215 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit dazu geeignet, die Relevanz von Blinatumomab in dem vorliegenden AWG zu bewerten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Dabei ist die Prognose für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten: Bis zur Zulassung von Blinatumomab im Jahr 2021 überlebten nur ca. 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten 2 Jahre (16) und nur 15 % bis 37 % die ersten 5 Jahre nach ihrem Rezidiv (17-19). In der Regel besteht die einzige Chance auf Heilung für diese Patientinnen und Patienten in einer alloHSZT, wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom durch medikamentöse Therapie erreichten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. Insgesamt ist die hohe

Sterblichkeit von pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen: Chemotherapie-bedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei (20). Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die pädiatrischen Patientinnen und Patienten substanziell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Die neuesten Erkenntnisse zu den vermuteten molekularen Mechanismen hinter dem Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen einer dauerhaften Remission zeigen die Notwendigkeit effektiver Wirkprinzipien auf (20). Mit Blinatumomab, einem BiTE®, welches eine gezielte Immuntherapie gegen CD19 exprimierende B-Zellen ermöglicht, steht seit 2020 ein Arzneimittel mit alternativem Wirkmechanismus auch für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zur Verfügung. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (21).

Im früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (Vorgangsnummer: 2021-08-01-D-703) beschloss der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen für Blinatumomab und begründete dies wie folgt: *„In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ein erheblicher Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber HC3 festgestellt wird“* (22). Die Ergebnisse im vorliegenden Dossier bestätigen die Verbesserung im Gesamtüberleben im Blinatumomab-Arm, wobei nach etwa 58 Beobachtungsmonaten im Blinatumomab-Arm der Median weiterhin noch nicht erreicht wurde. Im HC3-Arm wurde das mediane Gesamtüberleben mit 25,6 Monaten mittlerweile erreicht. Auch die statistisch signifikante und deutliche Verbesserung des EFS konnte bestätigt werden; die mediane ereignisfreie Überlebenszeit ist im Blinatumomab-Arm im Vergleich zum HC3-Arm (7,8 Monate) weiterhin noch nicht erreicht. Auch die bereits im vorherigen Verfahren gezeigten Vorteile im Blinatumomab-Arm hinsichtlich der Endpunkte MRD-Remission (gemäß PCR), Kumulative Rezidivinzidenz, Rate der alloHSZT in CR sowie die statistisch signifikanten Effekte bei sicherheitsrelevanten Endpunkten werden erneut bestätigt. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation

- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 79,6 % vs. 50,9 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %
- Erhebliche Verlängerung des EFS (ohne EFS-Ereignis: 61,1 % vs. 35,1 % unter HC3); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 65 % reduziert
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 30 %
- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 73 % (mit Rezidiv: 29,6 % vs. 63,2 % unter HC3)
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (94,4 % vs. 68,4 % unter HC3) der behandelten pädiatrischen Patientinnen und Patienten in CR
- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 70 % nach alloHSZT in CR
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE $\geq$ CTCAE Grad 3 um 59 % und des Risikos für SUE um 50 %
- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten möglich

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studien und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ 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 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patientinnen und Patienten ≥ 1 Monat mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) 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

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Europäische Kommission (EU Kommission) 2021. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.6.2021 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2018)3953(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „BLINCYTO - Blinatumomab“. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1047.htm> [Abgerufen am: 09.11.2025]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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): Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre). Stand: 20.01.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5233/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
3. Europäische Kommission (EU Kommission) 2025. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 23.1.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2018)3953(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „BLINCYTO - Blinatumomab“. URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1047.htm> [Abgerufen am: 12.03.2026]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und < 1 Jahr. Stand: 02.06.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8552/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-1178.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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). Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 Monat und < 1 Jahr). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7403/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1178.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2026. Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL), Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: März 2026. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 13.03.2026]
7. Willasch A, Klingebiel TE, Kreyenberg H et al. 2010. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. European Journal of Clinical & Medical Oncology (EJCMO). 2(2): 101-07.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 11.08.2025. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf [Abgerufen am: 29.01.2026]

9. 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/025-0141_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Abgerufen am: 14.04.2026]
10. Sun W, Malvar J, Sposto R et al. 2018. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia*. 32(11): 2316-25. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0094-0>
11. Yamanaka J, Bon V, Schrauder A et al. 2012. Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry. *Blood*. 120(21): 668.
12. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S et al. 2016. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 17(6): e231-e9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30035-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30035-3)
13. Stein AS, Schiller G, Benjamin R et al. 2019. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 98(1): 159-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-3497-0>
14. Gaynon PS, Bostrom BC, Hutchinson RJ et al. 2001. Duration of hospitalization as a measure of cost on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia studies. *J Clin Oncol*. 19(7): 1916-25. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.7.1916>
15. Amgen Europe B.V. 2025. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver zur Herstellung eines Konzentrats und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: November 2025. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Abgerufen am: 08.04.2026]
16. Brown PA, Ji L, Xu X et al. 2021. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 325(9): 833-42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0669>
17. Irving JA, Enshaei A, Parker CA et al. 2016. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 128(7): 911-22. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-03-704973>
18. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J et al. 2016. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 101(1): 68-76. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.131680>
19. Roy A, Cargill A, Love S et al. 2005. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol*. 130(1): 67-75. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05572.x>
20. Shukla N, Sulis ML 2021. Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Jama*. 325(9): 830-2. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1395>

21. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzaro C et al. 2020. Superior Event-Free Survival with Blinatumomab versus Chemotherapy in Children with High-Risk First Relapse of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Phase 3 Trial. Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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): Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Hochrisiko-Erstrezidiv, Ph-, CD19+, ≥ 1 und < 18 Jahre). Stand: 20.01.2022. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8180/2022-01-20_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-703_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2026. 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 18. September 2025 – veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2026 B4 – in Kraft getreten am 20. Februar 2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf [Abgerufen am: 25.02.2026]
24. 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): 451-5.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Stand: 01.11.2021. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4990/2021-08-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-703.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
26. Bundesministerium der Justiz 2025. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Abgerufen am: 05.02.2026]
27. Hunger SP, Mullighan CG 2015. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 373(16): 1541-52. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
28. Yiallourous M 2025. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – Kurzinformation. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e77234/e14057/ALL-Kurzinfo12052025_2_ges.pdf [Abgerufen am: 30.03.2026]
29. Ko RH, Ji L, Barnette P et al. 2010. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol. 28(4): 648-54. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2950>
30. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME et al. 2012. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 120(14): 2807-16. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>
31. 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: 16.11.2025]
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 27.09.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [Abgerufen am: 16.11.2025]
33. 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: 16.10.2025]
34. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). Stand: 19.12.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11065/2024-12-19_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-1078_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
35. Bergfelt E, Kozlowski P, Ahlberg L et al. 2015. Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. Medical Oncology. 32(4). <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0582-2>
36. Brüggemann M, Raff T, Kneba M 2012. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood. 120(23): 4470-81. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-06-379040>
37. Gökbuget N, RR, Brüggemann M. et al 2004. Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL. Annals of Hematology 83(1): 129-31.
38. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. 2010. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. Leukemia. 24(3): 521-35. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.268>
39. Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR et al. 2009. Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. Journal of clinical oncology. 27(3): 377-84. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.17.6065>
40. Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B et al. 2015. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. Blood. 125(22): 3501-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-12-615757>
41. Toubai T, Tanaka J, Ota S et al. 2005. Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of

- adult acute lymphoblastic leukemia patients. Am J Hematol. 80(3): 181-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20461>
42. Brüggemann M, Kotrova M 2017. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv. 1(25): 2456-66. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009845>
43. Pui C-H, Pei D, Coustan-Smith E et al. 2015. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. Lancet Oncol. 16(4): 465-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70082-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70082-3)
44. Paganin M, Zecca M, Fabbri G et al. 2008. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 22(12): 2193-200. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.227>
45. Ruggeri A, Michel G, Dalle JH et al. 2012. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. Leukemia. 26(12): 2455-61. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.123>
46. Brüggemann M, Gökbuget N, Kneba M 2012. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. Semin Oncol. 39(1): 47-57. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.11.009>
47. Mullighan CG, Phillips LA, Su X et al. 2008. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. Science. 322(5906): 1377-80. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1164266>
48. Dobson SM, García-Prat L, Vanner RJ et al. 2020. Relapse-Fated Latent Diagnosis Subclones in Acute B Lineage Leukemia Are Drug Tolerant and Possess Distinct Metabolic Programs. Cancer Discov. 10(4): 568-87. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-19-1059>
49. Jones BL 2012. The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care. Seminars in Oncology Nursing. 28(4): 213-20. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.09.003>
50. Chivukula U, Kota S, Nandinee D 2018. Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality. Indian J Palliat Care. 24(2): 189-95. http://dx.doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_209_17
51. pan-Canadian Oncology Drug Review 2017. Final Clinical Guidance Report - Blinatumomab (Blinicyto®) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Report date: August 23, 2017. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf [Abgerufen am: 01.04.2026]
52. 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): 843-54. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0987>
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Stand: 15.03.2016. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B). Stand: 15.05.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
55. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) 2025. LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT). URL: <https://dag-hszt.de/LeitlinienallogeneSCT.html>
56. European Medicines Agency (EMA) 1996. ICH Topic E 3-Structure and Content of Clinical Study Reports. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf. [Abgerufen am: 09.10.2025]
57. European Medicines Agency (EMA) 2002. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf [Abgerufen am: 09.10.2025]
58. Amgen Inc 2023. Studienbericht Studie 20120215: 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). Supplemental Clinical Study Report. 23.08.2023. Data on file.
59. ClinicalTrials.gov 2024. 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. Stand: 29.05.2024. [online] URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393859> [Abgerufen am: 17.03.2026]
60. EU-Clinical Trials Register 0000. 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). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002476-92> [Abgerufen am: 17.03.2026]
61. Amgen GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 4 E. 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: 20.03.2026]
62. Amgen Inc 2022. Studienprotokoll 20120215: 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). 01.08.2022. Data on file.

63. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG et al. 2010. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 115(16): 3206-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-10-248146>
64. Amgen Inc 2023. Statistischer Analyseplan 20120215: 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). 22.06.2023. Data on file.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026;	
Suchfilter	Filter nach Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acute lymphoblastic leukemia.mp. or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	50.818
2	(acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	6.160
3	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia.mp. or exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	3.682
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	386.503
5	("B cell ALL" or "B-cell ALL" or "B ALL" or "B-ALL" or "Pre B ALL" or "Pre-B ALL").mp.	58.167
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	15.599.207
7	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp	1.325
8	(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.	45
9	7 or 8	1.353
10	6 and 9	1.219
11	Randomi#ed controlled trial.pt.	657.139
12	Randomi#ed.mp.	12.486.11
13	placebo.mp.	276.363
14	11 or 12 or 13	1.319.244
15	10 and 14	64

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acute lymphoblastic leukemia.mp. or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	3.579
2	(acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	333
3	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia.mp. or exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	87
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	18.141
5	("B cell ALL" or "B-cell ALL" or "B ALL" or "B-ALL" or "Pre B ALL" or "Pre-B ALL").mp.	5.715
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23.499
7	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp.	164
8	(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.	8
9	7 or 8	166
10	6 and 9	164

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	-
	Intervention/treatment:	-
	Other terms	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	177	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Blinatumomab, Blina*, Blincyto*, MT103, MT-103, MT 103, AMG103, AMG-103, AMG 103, 853426-35-4, MEDI-538, MEDI 538, MEDI538
	Does not contain any of these terms	
Treffer	16	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	17.03.2026	
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	

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund:

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	Friedman J 2024. Addition of blinatumomab to chemotherapy improves outcomes for children with B-cell ALL. Hem/onc today. 25(12):30-30. 7. Dezember 2024. URL: https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20241207/addition-of-blinatumomab-to-chemotherapy-improves-outcomes-for-children-with-bcell-all [Abgerufen am: 02.04.2026]	A1 andere Population
2	Locatelli F, Rizzari C, Gruhn B et al. 2025. Blinatumomab consolidation in children with high-risk first-relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: final 5-year follow-up analysis of a randomized multicenter phase 3 study. Leukemia. 40(1): 230-4. http://dx.doi.org/10.1038/s41375-025-02800-6	A6 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / 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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	177	176 (Nr. 1 – 176)	1
CTIS	16	16 (Nr. 177 – 192)	0
EU-CTR	49	48 (Nr. 193 – 240)	1
Summe	242	240	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT04723342	Treatment of Children and Adolescents With Primary B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Combination Chemotherapy and Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04723342	A5 anderer Studientyp
2.	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). ClinicalTrials.gov. 2004. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00274742	A5 anderer Studientyp
3.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04746209	A5 anderer Studientyp
4.	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. ClinicalTrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00538096	A5 anderer Studientyp
5.	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. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00560794	A5 anderer Studientyp
6.	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). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02000427	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
7.	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. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00676871	A5 anderer Studientyp
8.	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). ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01207388	A5 anderer Studientyp
9.	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). ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01209286	A5 anderer Studientyp
10.	NCT01371630	Phase I/II Study of the Combination of Inotuzumab Ozogamycin (CMC-544) With Low-Intensity Chemotherapy in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01371630	A5 anderer Studientyp
11.	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). ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01466179	A5 anderer Studientyp
12.	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). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01471782	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
13.	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). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01741792	A5 anderer Studientyp
14.	NCT01997411	Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01997411	A1 andere Population
15.	NCT02003222	A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02003222	A1 andere Population
16.	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). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02013167	A1 andere Population
17.	NCT02101853	Risk-Stratified Randomized Phase III Testing of Blinatumomab (NSC#765986) in First Relapse of Childhood B-Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02101853	A2 andere Intervention
18.	NCT02143414	A Phase 2 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 Ph+ ALL, and Philadelphia-Chromosome-Like Signature (Ph-Like) ALL (Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory) With Known or Presumed Activating Dasatinib-Sensitive Mutations or Kinase Fusions (DSMKF). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02143414	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
19.	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). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02187354	A5 anderer Studientyp
20.	NCT02412306	A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study). ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02412306	A5 anderer Studientyp
21.	NCT02458014	Phase II Study of Blinatumomab in Patients With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia With Positive Minimal Residual Disease. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02458014	A5 anderer Studientyp
22.	NCT02568553	A Phase I Trial of the Combination of Lenalidomide and Blinatumomab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkins Lymphoma (NHL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02568553	A5 anderer Studientyp
23.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02744768	A5 anderer Studientyp
24.	NCT02783651	An Observational Study of Patients With Philadelphia Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02783651	A5 anderer Studientyp
25.	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02790515	A5 anderer Studientyp
26.	NCT02807883	Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02807883	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
27.	NCT02811679	A Phase II Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02811679	A5 anderer Studientyp
28.	NCT02844530	Randomized Phase II Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab Tetraxetan Radioimmunotherapy in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02844530	A2 andere Intervention
29.	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. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02877303	A5 anderer Studientyp
30.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02879695	A5 anderer Studientyp
31.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02910063	A5 anderer Studientyp
32.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02961881	A5 anderer Studientyp
33.	NCT02997761	A Phase 2 Study of Ibrutinib and Blinatumomab in Relapsed and Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02997761	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
34.	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03023878	A1 andere Population
35.	NCT03072771	A Pilot Trial of Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With DLBCL. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03072771	A1 andere Population
36.	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03109093	A5 anderer Studientyp
37.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03114865	A5 anderer Studientyp
38.	NCT03117621	An Observational Study of Blinatumomab Safety and Effectiveness, Utilization, and Treatment Practices. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03117621	A5 anderer Studientyp
39.	NCT03117751	Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03117751	A1 andere Population
40.	NCT03121534	A Phase II Study of Ibrutinib, Nivolumab and Blinatumomab in Richter Transformation. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03121534	A5 anderer Studientyp
41.	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03147612	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42.	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. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03160079	A5 anderer Studientyp
43.	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04785547	A5 anderer Studientyp
44.	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04827745	A5 anderer Studientyp
45.	NCT04872790	A Dose-Finding Phase Ib Study of the Oral BCL-2 Inhibitor Venetoclax (ABT-199) in Combination With Standard Induction Therapy, Dasatinib and Prednisone (and Rituximab in CD20+ Patients), in Adult Patients With Newly Diagnosed and Relapsed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) ALL and Ph+ MPAL. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04872790	A5 anderer Studientyp
46.	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04994717	A1 andere Population
47.	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05029531	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT05166135	Real-world Study in Acute Leukemia: Epidemiology, Treatment Patterns and Outcomes for B-cell ALL and AML in Adult Patients From Latin America - LOYAL Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05166135	A5 anderer Studientyp
49.	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05182385	A5 anderer Studientyp
50.	NCT05192889	RAVEN: A Phase I/II Trial Treating Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia With Venetoclax and Navitoclax. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05192889	A5 anderer Studientyp
51.	NCT05327894	Interfant-21 International Collaborative Treatment Protocol for Infants Under One Year With KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia or Mixed Phenotype Acute Leukemia.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05327894	A5 anderer Studientyp
52.	NCT03173430	Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03173430	A1 andere Population
53.	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03263572	A5 anderer Studientyp
54.	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.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03298412	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
55.	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03318770	A5 anderer Studientyp
56.	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03340766	A5 anderer Studientyp
57.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03367299	A5 anderer Studientyp
58.	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). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03476239	A5 anderer Studientyp
59.	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03480438	A5 anderer Studientyp
60.	NCT03512405	A Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab in Combination With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03512405	A5 anderer Studientyp
61.	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03518112	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523429	A5 anderer Studientyp
63.	NCT03541083	Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. A Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03541083	A5 anderer Studientyp
64.	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). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03595917	A5 anderer Studientyp
65.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03605589	A5 anderer Studientyp
66.	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03628053	A1 andere Population
67.	NCT03643276	International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03643276	A1 andere Population
68.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03709719	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69.	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03739814	A5 anderer Studientyp
70.	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.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03751072	A5 anderer Studientyp
71.	NCT03751709	IIT2017-05-MERIN-BLINHMCT: Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy (HMCT) for Relapsed/Refractory CD19+ ALL. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03751709	A5 anderer Studientyp
72.	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. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03823365	A5 anderer Studientyp
73.	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03849651	A5 anderer Studientyp
74.	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). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03914625	A1 andere Population
75.	NCT03931642	BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03931642	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	NCT03959085	A Phase 3 Randomized Trial of Inotuzumab Ozogamicin (IND#:133494, NSC#: 772518) for Newly Diagnosed High-Risk B-ALL; Risk-Adapted Post-Induction Therapy for High-Risk B-ALL, Mixed Phenotype Acute Leukemia, and Disseminated B-LLy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03959085	A2 andere Intervention
77.	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03982992	A5 anderer Studientyp
78.	NCT04044560	Blinatumomab for Minimal Residual Disease (MRD) in Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Following Hematopoietic Cell Transplantation: A Canadian, Multicentre Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044560	A5 anderer Studientyp
79.	NCT04198623	A Phase II Study, Evaluating the Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04198623	A5 anderer Studientyp
80.	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04260022	A1 andere Population
81.	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04307576	A1 andere Population
82.	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04329325	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04334993	A5 anderer Studientyp
84.	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04448834	A5 anderer Studientyp
85.	NCT04456959	A Retrospective Chart Review of UK Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated With Inotuzumab Ozogamicin, a Real World Research Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04456959	A5 anderer Studientyp
86.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04506086	A5 anderer Studientyp
87.	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 and Adolescents With Relapsed or Refractory B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) and Minimal Residual Disease Positive (MRD+) B-ALL. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04521231	A5 anderer Studientyp
88.	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04524455	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04530565	A1 andere Population
90.	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. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04546399	A2 andere Intervention
91.	NCT04554485	Single Cycle of Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy in the Induction Therapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04554485	A5 anderer Studientyp
92.	NCT04556084	Blinatumomab Bridging Therapy in High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04556084	A5 anderer Studientyp
93.	NCT04604691	Blinatumomab for Minimal Residual Disease Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Pediatric B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04604691	A5 anderer Studientyp
94.	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). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04688983	A1 andere Population
95.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04722848	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05440409	A5 anderer Studientyp
97.	NCT05519579	Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519579	A5 anderer Studientyp
98.	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05557110	A5 anderer Studientyp
99.	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05559450	A1 andere Population
100.	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. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05645718	A5 anderer Studientyp
101.	NCT05827549	Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05827549	A5 anderer Studientyp
102.	NCT05837689	Minimal Residual Disease Quantification by Next-generation Sequencing in Pediatric B-ALL Children Patients Treated With Blinatumomab Consolidation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05837689	A5 anderer Studientyp
103.	NCT05848687	TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848687	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05865301	A5 anderer Studientyp
105.	NCT05931757	A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05931757	A5 anderer Studientyp
106.	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). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054113	A5 anderer Studientyp
107.	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). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06061094	A1 andere Population
108.	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). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06063317	A5 anderer Studientyp
109.	NCT06075212	Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06075212	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	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. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06075238	A5 anderer Studientyp
111.	NCT06111625	Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06111625	A5 anderer Studientyp
112.	NCT06124157	An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or ABL-Class Philadelphia Chromosome-Like B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124157	A1 andere Population
113.	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. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06125106	A5 anderer Studientyp
114.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06220487	A5 anderer Studientyp
115.	NCT06237192	Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06237192	A5 anderer Studientyp
116.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06250959	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	NCT06257394	Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06257394	A5 anderer Studientyp
118.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287229	A5 anderer Studientyp
119.	NCT06308588	Phase I/II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06308588	A5 anderer Studientyp
120.	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. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06317662	A1 andere Population
121.	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. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339775	A5 anderer Studientyp
122.	NCT06387121	Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06387121	A5 anderer Studientyp
123.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393985	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	NCT06438796	Efficacy and Safety of Blinatumomab Maintenance after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Acute B-lymphoblastic Leukemia: a Multicenter, Open-label, Randomized Controlled Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06438796	A1 andere Population
125.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06481228	A5 anderer Studientyp
126.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06481241	A5 anderer Studientyp
127.	NCT06504186	A Prospective, Single-arm Clinical Study of the Use of Blinatumomab in Patients With NGS-MRD Relapsed B-ALL After Autologous/Allogeneic Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06504186	A5 anderer Studientyp
128.	NCT06507514	Safety and Efficacy of Blinatumomab and Autologous HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06507514	A5 anderer Studientyp
129.	NCT06533748	SJALL23H: Combination Antigen-Directed Induction Therapy for Newly Diagnosed Patients With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06533748	A5 anderer Studientyp
130.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06554626	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131.	NCT06570798	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06570798	A1 andere Population
132.	NCT06607419	Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607419	A5 anderer Studientyp
133.	NCT06607991	Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607991	A1 andere Population
134.	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). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06649006	A5 anderer Studientyp
135.	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.. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06649422	A5 anderer Studientyp
136.	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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06658938	A5 anderer Studientyp
137.	NCT06684184	Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06684184	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138.	NCT06742515	Blinatumomab Combined With Reduced-dose Chemotherapy in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: a Phase II, Single Arm and Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06742515	A5 anderer Studientyp
139.	NCT06763302	NGS MRD-Guided Blinatumomab Treatment for Pediatric B-ALL. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06763302	A5 anderer Studientyp
140.	NCT06764238	Chinese Children's Cancer Group-2025 Protocol for Newly Diagnosed for Intermediate/High Risk Childhood B-cell ALL. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764238	A1 andere Population
141.	NCT06773936	A Phase II Trial of Asciminib, Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab for Participants With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06773936	A5 anderer Studientyp
142.	NCT06789107	Clinical Trial of Blinatumomab in Refractory/Active Systemic Lupus Erythematosus in Children. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06789107	A5 anderer Studientyp
143.	NCT06836973	Efficacy and Safety of Blinatumomab for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06836973	A5 anderer Studientyp
144.	NCT06860269	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. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06860269	A1 andere Population
145.	NCT06882057	Chinese Children's Cancer Group-2025 Protocol for Newly Diagnosed Low Risk Childhood B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06882057	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	NCT06886074	Efficacy of Short-course Blinatumomab in Patients With Detectable Measurable Residual Disease With Philadelphia Chromosome-negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06886074	A5 anderer Studientyp
147.	NCT06930105	Impact of Low-Intensity Chemotherapy Combined With Short-Course Blinatumomab on Allo-HSCT in Adults With Newly Diagnosed Ph-B-ALL: A Single-Arm, Prospective, Multicenter, Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06930105	A5 anderer Studientyp
148.	NCT06985485	Sequential Blinatumomab and Inotuzumab Ozogamicin Immunotherapy in Newly Diagnosed B-ALL Patients Unfit/Fit-Declined for Intensive Chemotherapy: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06985485	A5 anderer Studientyp
149.	NCT06985498	Safety and Efficacy of CD22/CD19 CAR-T and Blinatumomab Combined With Auto-HSCT Sandwich Strategy as Consolidation Therapy for B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06985498	A5 anderer Studientyp
150.	NCT06991920	Immune-targeted Combination With Acute Lymphoblastic Leukemia-like Chemotherapy for Adult of Acute Leukemia of Ambiguous Lineage: A Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06991920	A5 anderer Studientyp
151.	NCT07003737	Short-term Blinatumomab Intensification for MRD-Negative Acute B-Cell Lymphoblastic Leukemia Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07003737	A1 andere Population
152.	NCT07052370	TCRαβ-depleted Progenitor Cell Graft With Early Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07052370	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153.	NCT07059156	Multicenter Study on Integrated Treatment Regimen of Induction-Consolidation Chemotherapy and Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07059156	A5 anderer Studientyp
154.	NCT07105579	Effectiveness and Safety of Blinatumomab and Donor Lymphocyte Infusion in Maintenance Therapy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Ph Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia : Phrase II, Exploratory Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07105579	A5 anderer Studientyp
155.	NCT07117136	Real World Outcomes of Blinatumomab Consolidation in Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07117136	A5 anderer Studientyp
156.	NCT07133997	A Phase 1/1b Study Evaluating Asparaginase Erwinia Chrysanthemi- Recombinant-Rywn (Recombinant Erwinia Asparaginase) and Venetoclax in Combination With Blinatumomab in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07133997	A5 anderer Studientyp
157.	NCT07134088	A Phase 1b/2 Study to Investigate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous (SC) Blinatumomab in Pediatric Participants With Relapsed/Refractory (R/R) and Minimal Residual Disease Positive (MRD+) B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07134088	A5 anderer Studientyp
158.	NCT07152041	A Phase 3, Multicenter Trial for Pediatric Philadelphia Chromosome-positive B-Acute Lymphoblastic Leukemia - 2025 Project. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07152041	A5 anderer Studientyp
159.	NCT07153796	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Subcutaneous Blinatumomab in Combination With Low Intensity Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07153796	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	NCT07178912	Phase II Study of the Combination of Subcutaneous Blinatumomab and Olverembatinib in Patients With Philadelphia Chromosome (ph)-Positive and/or BCR::ABL1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07178912	A5 anderer Studientyp
161.	NCT07192237	Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Subcutaneous Blinatumomab in Patients With Measurable Residual Disease Positive B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07192237	A5 anderer Studientyp
162.	NCT07199855	Blinatumomab Combined With Venetoclax as Maintenance Therapy After Allo-HSCT in High-risk Ph Negative Acute B-cell Lymphoblastic Leukemia : a Prospective, Single-arm Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07199855	A5 anderer Studientyp
163.	NCT07222579	A Multicenter Phase II Study of Subcutaneous Blinatumomab for Treatment of Adult Patients With CD19-Positive Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07222579	A5 anderer Studientyp
164.	NCT07223190	A Phase 3, Open-label, Randomized, Controlled Trial of Subcutaneous Versus Intravenous Blinatumomab in Newly Diagnosed Adults With Philadelphia Chromosome Negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07223190	A1 andere Population
165.	NCT07227584	Treatment of Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults (AYAs). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07227584	A1 andere Population
166.	NCT07254793	A Feasibility/Pilot First-in-human Study of Exercise-mobilized NK-enriched Donor Lymphocyte Infusions (DLI-X) to Prevent or Treat Leukemia Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07254793	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167.	NCT07283640	A Phase IB Trial of Subcutaneous Blinatumomab in Combination With Revumenib for Patients With KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07283640	A5 anderer Studientyp
168.	NCT07294677	CApivasertib, Venetoclax And Low-intensity chemotheRapY for Adults With ALL/LBL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07294677	A1 andere Population
169.	NCT07297914	Framework for Optimizing, Refining, and Unifying Management of HSCT in Pediatric ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07297914	A1 andere Population
170.	NCT07301424	Phase II Study of Subcutaneous Blinatumomab Plus Ponatinib for BCR-ABL Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07301424	A5 anderer Studientyp
171.	NCT07313852	A Phase II Study of Concurrent Inotuzumab and Subcutaneous Blinatumomab in Older or Unfit Adult Patients With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07313852	A5 anderer Studientyp
172.	NCT07387926	Open-label, Phase I/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Asciminib With Chemotherapy Followed by Asciminib Plus Blinatumomab in Pediatric, Adolescent, and Young Adults With Relapsed or Refractory BCR::ABL1-positive (Philadelphia Positive, Ph+) or BCR::ABL1-like (Ph-like) ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07387926	A5 anderer Studientyp
173.	NCT07422337	Blinatumomab's Outcome On Serologic Titers and Efficacy of Revaccination. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07422337	A5 anderer Studientyp
174.	NCT07443592	Protocol for the Treatment of BCR::ABL1-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults up to 65 Years. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07443592	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	NCT07454226	An Open-Label, Single-Arm, Phase II Exploratory Study of ABL and JAK Kinase Inhibitors With Chemotherapy and Venetoclax in Adult Patients With Ph-like ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07454226	A5 anderer Studientyp
176.	NCT07476729	International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07476729	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
177.	2024-511050-44-00	HOVON 146 ALL: Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial.. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511050-44-00	A5 anderer Studientyp
178.	2023-509856-32-00	AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509856-32-00	A1 andere Population
179.	2022-501050-11-01	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). CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501050-11-01	A1 andere Population
180.	2023-505330-95-01	EWALL-PH-03: An open label, 2-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib plus Chemotherapy 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). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505330-95-01	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	2023-508968-30-00	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. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508968-30-00	A5 anderer Studientyp
182.	2022-502503-30-00	Interfant-21: International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502503-30-00	A5 anderer Studientyp
183.	2024-511437-35-00	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. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511437-35-00	A1 andere Population
184.	2025-521671-31-00	A Phase 1b/2 Study to Investigate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous (SC) Blinatumomab in Pediatric Participants with Relapsed/Refractory (R/R) and Minimal Residual Disease Positive (MRD+) B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521671-31-00	A5 anderer Studientyp
185.	2025-522052-13-00	Framework for Optimizing, Refining, and Unifying Management of HSCT in Pediatric ALL.. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522052-13-00	A1 andere Population
186.	2023-509392-17-00	International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 - A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group - IntReALL BCP 2020. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509392-17-00	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	2024-512657-24-00	ALL SCTped 2012 FORUM - Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia. CTIS. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512657-24-00	A1 andere Population
188.	2024-517253-27-00	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.. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517253-27-00	A1 andere Population
189.	2024-517959-12-00	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). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00	A1 andere Population
190.	2024-517966-40-00	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). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517966-40-00	A1 andere Population
191.	2025-520982-39-00	AALL2131/EsPhALL2022, An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitor with Blinatumomab in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive or ABL-class Philadelphia Chromosome-Like B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520982-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
192.	2025-523061-22-00	A Phase II, Open-Label, Single-Center, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Blinatumomab for Treatment of Patients with Autoimmune B-Cell driven Diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Systemic Sclerosis (SSc) and Granulomatous Polyangiitis (GPA). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523061-22-00	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
193.	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). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006520-19	A5 anderer Studientyp
194.	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. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018314-75	A5 anderer Studientyp
195.	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). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015989-62	A5 anderer Studientyp
196.	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). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002257-61	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
197.	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). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024264-18	A5 anderer Studientyp
198.	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). EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005781-38	A5 anderer Studientyp
199.	2015-003252-40	Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003252-40	A1 andere Population
200.	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). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000536-10	A1 andere Population
201.	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). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001700-21	A5 anderer Studientyp
202.	2017-003778-15	A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003778-15	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
203.	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001083-11	A5 anderer Studientyp
204.	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. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002044-16	A5 anderer Studientyp
205.	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002190-35	A1 andere Population
206.	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000733-76	A5 anderer Studientyp
207.	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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004498-29	A1 andere Population
208.	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). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001384-25	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
209.	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. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003255-30	A5 anderer Studientyp
210.	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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004251-23	A5 anderer Studientyp
211.	2017-000766-30	Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000766-30	A5 anderer Studientyp
212.	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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001795-38	A1 andere Population
213.	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). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004780-52	A5 anderer Studientyp
214.	2021-000213-16	International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000213-16	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215.	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). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000760-21	A1 andere Population
216.	2012-003032-22	Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003032-22	A5 anderer Studientyp
217.	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). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000706-36	A5 anderer Studientyp
218.	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. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001633-84	A2 andere Intervention
219.	2014-002146-44	. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002146-44	A1 andere Population
220.	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30	A2 andere Intervention
222.	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. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000227-71	A2 andere Intervention
223.	2016-001935-12	AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001935-12	A1 andere Population
224.	2016-001991-31	Phase IIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001991-31	A2 andere Intervention
225.	2016-002372-27	Administration of blinatumomab to one pediatric patient. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002372-27	A5 anderer Studientyp
226.	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.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004674-17	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004877-42	A5 anderer Studientyp
228.	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. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004942-27	A1 andere Population
229.	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002314-31	A5 anderer Studientyp
230.	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). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002853-13	A5 anderer Studientyp
231.	2017-004577-14	Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004577-14	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
232.	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). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003350-25	A1 andere Population
233.	2018-003483-32	BLINATumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003483-32	A5 anderer Studientyp
234.	2019-001575-37	Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001575-37	A1 andere Population
235.	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001947-28	A2 andere Intervention
236.	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.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005017-41	A1 andere Population
237.	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.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-006048-15	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	2021-000677-89	Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000677-89	A2 andere Intervention
239.	2021-006495-16	Immunogenicity and safety of Sotrovimab (Vir 7831) IV as primary prophylaxis in anti-SARS-CoV-2 vaccine non responders. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006495-16	A2 andere Intervention
240.	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. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001101-52	A5 anderer Studientyp

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120215

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel: Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber HC3 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL. Primäres Studienziel ist die Bewertung des EFS von Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder HC3 (Behandlungsarm 2) behandelt werden. Hypothese: Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des EFS versus Alternativhypothese: EFS unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, randomisierte, offene Studie Die Patientinnen und Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (HC3) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im SAP V2.0: Die 25 % Interimsanalyse wurde gestrichen.

		Änderungen in der SAP-Zusatzinformation: • Hinzufügen des unstratifzierten Log-Rank-Tests und des unstratifzierten HR zu den geplanten Analysen zum Gesamtüberleben und EFS • Modifikation der Analyse der kumulativen Rezidivinzidenz: Die Berechnung des Cox-Regressions-Modells wurde um das konkurrierende Ereignis anderweitiger Todesursachen vor Rezidiv-Entwicklung ergänzt. Die Berechnung einer Unterverteilungs-HR, eines Schätzers der kumulativen Inzidenzfunktion (cumulative incidence function) und korrespondierender p-Werte für jeden Studienarm wurden ergänzt. Die Analyse sollte mit den Strata als Kovariaten wiederholt werden. • Ergänzung von Sensitivitätsanalysen: ○ Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben und EFS zur Beurteilung von Patientinnen und Patienten, die vor einem EFS-Ereignis eine Antitumor-Therapie erhielten. ○ Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben und EFS, bei der das Ereignis dem geplanten Studientag vom HC3- zum Blinatumomab-Studienarm zugewiesen wurde. ○ Schätzung eines latenten Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben ohne Einfluss einer anschließenden Blinatumomab-Behandlung im HC3-Studienarm. Die Methode ging von einem Weibull accelerated failure time model und einem zeitinvarianten Behandlungsnutzen zum Zeitpunkt der Folgetherapie aus, welcher dem Effekt einer Blinatumomab-Behandlung nach Randomisierung entsprach. • Aktualisierung der Subgruppenanalyse: Gruppierung und Zusammenfassung der Zahl der weißen Blutkörperchen (z. B. Leukozyten) zum Zeitpunkt des Screenings ohne Berücksichtigung von absoluter Neutrophilenzahl oder Thrombozyten als weißes Blutbild • Aktualisierung der Expositionszusammenfassung: ○ Zusammenfassung der Behandlungsexposition für den Blinatumomab-Studienarm ○ Zusammenfassung von Dosisanpassungen für beide Studienarme • Aktualisierung von Definitionen in Sektion 6 des SAP: ○ Einschluss von M2-Knochenmark nach CR in die Rezidiv-Definition
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Modifikation der Definition von Gesamtüberleben und EFS zur Klärung der Zensierungsregeln • Aktualisierung der Definition des HSZT-Analyse-Sets, sodass Patientinnen und Patienten, die eine andere Leukämie-Therapie bekamen, nicht mehr ausgeschlossen wurden. • Klarstellung, dass die EFS-Analyse auf der Momentaufnahme vom 17.07.2019 beruht, was dem Status der Daten zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse entspricht. Die EFS-Analyse beruht zudem auf der Momentaufnahme vom 16.12.2019, deren Daten bis zum 17.07.2019 gefiltert wurden. Alle weiteren Analysen des CSR beruhen auf der Momentaufnahme vom 16.12.2019, deren Daten bis zum 17.07.2019 gefiltert wurden. • Die Analyse von Demografie- und Baseline-Charakteristika wurde abgeändert: ○ Separate Zusammenfassung von extra-medullärer Erkrankung zum Zeitpunkt von Rezidiv und primärer Diagnose inklusive der Körperstelle ○ Keine Zusammenfassung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose ○ Zusammenfassung der Altersgruppen zur Offenlegung basierend auf EMA- / Food and Drug Administration (FDA)-Gruppierungen pädiatrischer Populationen: 28 Tage bis 23 Monate, 2 bis 11 Jahre und 12 bis 18 Jahre ○ Gruppierung von weißen Blutzellen (Leukozyten) zum Zeitpunkt des Screenings in die Kategorien $\leq 50 \cdot 10^9/l$ und $> 50 \cdot 10^9/l$ als Baseline Zusammenfassung ○ Gruppierung des Zeitintervalls von erster Diagnose bis Rezidiv in die Kategorien < 18 Monate, ≥ 18 Monate und ≤ 30 Monate und > 30 Monate und Verwendung für Subgruppenanalysen ○ Daten des Zentrallabors wurden zur Zusammenfassung der Knochenmarksbeurteilung zur Baseline verwendet. Die Kategorisierung der MRD in $\leq 10^{-4}$ und $> 10^{-4}$ wurde als Teil des Berichts über Basischarakteristika von den lokalen Knochenmarksbeurteilungs-Prüfbögen zusammengefasst. • Änderungen in der Analyse von primären und sekundären Endpunkten (Gesamtüberleben und EFS): ○ Aktualisierung der Sensitivitätsanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Streichung der Subgruppenanalysen für folgende Kovariaten aufgrund geringer Patientinnen- und Patientenzahlen in den Subgruppen Kategorien: Zahl der weißen Blutkörperchen zum Zeitpunkt des Screenings, Lansky und Karnofsky Index, Rasse / Ethnie, Region, Auftreten jeglicher genetischen Abweichungen ○ Einschließen von Subgruppenanalysen für EMA- / FDA-Altersgruppierungen pädiatrischer Populationen: 28 Tage bis 23 Monate, 2 bis 11 Jahre und 12 bis 18 Jahre ○ Aktualisierung der Analyse der MRD-Antwort zur Spezifizierung, dass Zusammenfassungen von PCR und Durchflusszytometrie Methoden separat bereitgestellt werden. • Aktualisierung von UE: ○ Aktualisierung der Definition von UE ○ Einschluss weiterer Zusammenfassungen von UE ○ Aufgrund reduzierter Patientinnen- und Patientenzahlen erfolgte die Subgruppenanalyse für UE nach Therapiebeginn nur für Alter und Geschlecht. ○ Aktualisierung der Liste der Ereignisse von Interesse • Aktualisierung der Definition von vollständigem Zyklus zu „≥ 90 % der geplanten Zyklusdauer (in Tagen) erfahrend“ • Deskriptive Statistik über die Exposition der benötigten Prämedikation wurde nicht erstellt, da die Datenerfassung es nicht erlaubte. Protocol Amendment 1 (15.04.2015): • Ergänzung der Ausschlusskriterien um abnorme Serumkreatininwerte Protocol Amendment 2 (29.09.2015): • Kumulative Rezidivinzidenz wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. Protocol Amendment 3 (19.04.2016): • Pharmakokinetische Analyse von Blinatumomab wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. • Einschlusskriterium hinzugefügt: Verfügbarkeit von historischen Proben für die zentrale MRD-Analyse • Ausschlusskriterien bzgl. Gesamtbilirubin-Wert ergänzt und Löschung des Ausschlusskriteriums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der anderweitigen experimentellen Behandlungen während der Teilnahme an der Studie • Ergänzung der maximalen Dosis für Blinatumomab von 28 µg/Tag • Präzisierung der Kriterien für Dosismodifikationen und Behandlungsabbruch • Präzisierung der Follow-up-Richtlinien Protocol Amendment 4 (11.07.2017): • Details zur pharmakokinetischen Analyse von Blinatumomab ergänzt • Korrektur, dass nicht alle Patientinnen und Patienten, die eine CR2 (M1-Knochenmark) nach Konsolidierung erreichten transplantiert werden mussten. • Einschlusskriterium geändert: Ausnahme der obligatorischen Verfügbarkeit von historischen Proben für die zentrale MRD-Analyse für Patientinnen und Patienten mit ZNS-Rezidiv • Ausschlusskriterium bzgl. der Bilirubin-Analyse und tolerierbarer Toxizität aufgrund von Chemotherapie geändert. Ausschlusskriterium der Überempfindlichkeit gegen Asparaginase gelöscht. • Ergänzung, dass ein erneutes Screening der Patientinnen und Patienten zwar nicht erlaubt war, aber die Screening-Phase um bis zu 7 Tage verlängert werden konnte zwecks Gewinnung der Knochenmarkswerte und / oder Terminierung der Knochenmarksgewinnung. • Spezifikation der durch das Zentrallabor und die lokalen Labore durchgeführten Tests • Klärung der zu erhebenden Daten von Studienbeginn bis zu 90 Tagen nach alloHSZT Protocol Amendment 5 (05.12.2017): • Änderung des Studiendesigns: Die Möglichkeit der Anpassung der Studie wurde aus dem Studiendesign, in Übereinstimmung mit der vorherigen Genehmigung des Antrags auf Änderung des pediatric investigation plan (PIP) von Blinatumomab, entfernt. • Einschlusskriterium geändert: Erweiterung der Patientengruppe, die von der Bereitstellung des für die zentrale MRD-Analyse angeforderten Materials freigestellt war. Ergänzung der Möglichkeit der Durchflusszytometrie in gewissen Fällen • Die Dauer des Langzeit-Follow-up der Patientinnen und Patienten wurde von 36 Monaten nach alloHSZT auf 36 Monate nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin / des letzten aufgenommenen Patienten geändert Protocol Amendment 6 (01.11.2019): - CD19-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt. - Klärung der Definition und Handhabung UE
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Patientinnen und Patienten mit Ph- Hochrisiko-B-Vorläufer-ALL (nach Definition der International-Berlin / Frankfurt / Münster Study Group [I-BFM SG] / IntReALL-Kriterien) im ersten Rezidiv nach zweiter Konsolidierung nach Induktion gemäß IntReALL-Behandlungsleitlinien. - Patientinnen und Patienten mit M1- oder M2-Knochenmarkstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung. - Alter > 28 Tage und < 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung - Vorliegen einer vom gesetzlichen Vertreter des Patienten unterzeichneten Einwilligungserklärung, im Falle einer Patientin / eines Patienten, die / der rechtlich zu jung war, eine schriftliche Zustimmung zu geben. Schriftliche Zustimmung der Patientin / des Patienten auf Grundlage örtlicher Vorschriften und / oder Richtlinien vor Beginn jeglicher studien-spezifischen Aktivitäten / Verfahren. - Verfügbarkeit des folgenden Materials aus der Rezidiv-Diagnostik für die zentrale MRD-Analyse mittels PCR: Klon-spezifische Primer und Referenz-Desoxyribonukleinsäure (DNA), sowie Primer-Sequenzen und analysierte Sequenzen klonaler Umlagerungen (im Fall eines isolierten extramedullären Rezidivs oder im Fall von technischen und / oder logistischen Hürden bei der Gewinnung und Verarbeitung von Knochenmarksmaterial musste dieses Material nicht zur Verfügung gestellt werden. In diesen Fällen war die zentrale MRD-Analyse mittels Durchflusszytometrie zulässig). Ausschlusskriterien: - Klinisch relevante Erkrankung des ZNS, die eine Behandlung erforderte, wie instabile Epilepsie. Nachweis einer aktuellen ZNS-Beteiligung bei der ALL (ZNS 2, ZNS 3). Patientinnen und Patienten mit ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt des Rezidivs waren teilnahmeberechtigt, wenn das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ZNS vor der Rekrutierung erfolgreich behandelt wurde. - Abnorme Nieren- oder Leberfunktion vor Beginn der Behandlung (Tag 1), die folgendermaßen definiert war: - Serumkreatinin-Werte über der oberen Grenze des Normwertebereichs, basierend auf den Normwertebereichen der lokalen Laboratorien nach Alter und Geschlecht - Gesamtbilirubin > 3,0 mg/dl vor Beginn der Behandlung (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) - Periphere neutrophile Granulozyten-Zahl < 500/µl vor Beginn der Behandlung - Periphere Thrombozyten-Zahl < 50.000/µl vor Beginn der Behandlung - Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 4 Wochen seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Die in den IntReALL-HR-Richtlinien vorgegebenen Verfahren waren zulässig. - Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf mindestens CTCAE Grad 2 verbessert hat (außer Serumkreatinin- und Gesamtbilirubin-Werte und Anzahl an peripheren neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten). - Symptome und / oder klinische und / oder radiologische und / oder sonografische Anzeichen einer akuten oder unkontrollierten chronischen Infektion oder jeglicher / n anderen gleichzeitigen Krankheit / medizinischen Zustands, die / der durch die Behandlung verschlimmert werden könnte oder die Einhaltung des Protokolls ernsthaft erschwert hätte. - Dokumentierte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie angewendeten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe (außer Asparaginase) - Schwangere oder stillende Patientin oder Patientin, die während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis an Blinatumomab oder 12 Monate nach der letzten Dosis an Chemotherapie schwanger werden oder stillen könnte. - Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, echte sexuelle Abstinenz zu praktizieren oder eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll vorgegebenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie und über mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis an Blinatumomab oder 12 Monate nach letzter Dosis an Chemotherapie anzuwenden. • Geschlechtsreife männliche Patienten, die nicht bereit sind, echte sexuelle Abstinenz zu praktizieren oder Kondome mit Spermizid während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens 6 Monate danach anzuwenden. In Ländern, in denen Spermizid nicht verfügbar ist, können Kondome ohne Spermizid verwendet werden. • Geschlechtsreife männliche Patienten, die nicht bereit sind, auf Samenspende während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens 6 Monate danach zu verzichten. • Bestehende Zweifel bei der Prüffärztin / beim Prüfarzt und Patientinnen und Patienten, dass die Patientin / der Patient alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich des Follow-up, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können. • Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Medizinerin / des Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit der Patientin / des Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte. • Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Entscheidung in eine Anstalt eingewiesen wurden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 47 Studienzentren in 13 Ländern und 3 Kontinenten (Asien [Israel], Australien, Europa) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm 1: Blinatumomab Ein Zyklus hatte eine Dauer von 4 Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine i.v. Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate appliziert. An den ersten 7 bzw. 3 Tagen (die ersten 20 aufgenommenen Patientinnen und Patienten vs. später aufgenommene Patientinnen und Patienten) des Behandlungszyklus und bei Dosisanpassung wurde Blinatumomab stationär angewendet. Nachfolgend konnte die Behandlung in der Regel ambulant fortgesetzt werden. Dosierungsschema: • Tag 1 bis 28: 15 µg/m²/Tag (maximale tägliche Dosis: 28 µg/Tag)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die tägliche Dosis durfte um maximal 10 % vom empfohlenen Dosierungsschema abweichen, um mögliche Ungenauigkeiten der Dosierungspumpe auszugleichen. Die Gabe von Blinatumomab sollte nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden. Im Falle einer Unterbrechung der Infusion aufgrund einer technischen oder logistischen Unterbrechung, z. B. einer diagnostischen Messung, sollte diese so kurz wie möglich sein und die Infusion zum frühestmöglichen Zeitpunkt fortgesetzt werden. Die Infusion wurde von der Prüffärztin / vom Prüfarzt erneut gestartet, wenn die Unterbrechung länger als 4 Stunden andauerte. Die Infusionsdauer vor und nach der Unterbrechung sollte, wenn möglich, zusammen 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnte die Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Wenn ein UE innerhalb einer Woche nach Behandlungsabbruch auf einen CTCAE Grad ≤ 1 zurückging, konnte die Infusion mit einer verringerten Dosierung (5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$) wieder aufgenommen werden, um die 28-tägige Infusion abzuschließen. Die reduzierte Dosierung sollte mindestens für 7 Tage angewendet werden, bevor eine erneute Erhöhung der Dosierung auf 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ vorgenommen wurde. Gründe für die Unterbrechung der Behandlung waren: • Klinisch relevante neurologische Ereignisse vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Zytokinfreisetzungs-Syndrom (CRS) vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Jegliches klinisch relevantes UE vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab Alle Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason 5 mg/m^2 oral oder i.v. an Tag 1 direkt vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab. Zudem war eine intrathekale ZNS-Prophylaxe mit dem Alter angepassten Dosen von Methotrexat, Cytarabin und Prednisolon (oder Hydrocortison) innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab verpflichtend. Behandlungsarm 2: HC3 Ein Zyklus hatte eine Dauer von einer Woche gefolgt von 3 behandlungsfreien Wochen. Die HC3 wurde gemäß dem IntReALL-Protokoll angewendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierungsschema: • Dexamethason: 10 mg/m²/Tag i.v. von Tag 1 bis 6 • Methotrexat: 1 g/m² i.v. über Tag 1 und 2 • Vincristin: 1,5 mg/m²/Tag i.v. an Tag 1 und 6 • Ifosfamid: 800 mg/m² i.v. alle 12 Stunden an Tag 2 und 4 (5 Dosen insgesamt) • Daunorubicin: 30 mg/m² i.v. an Tag 5 • Pegaspargase oder Erwinia-Asparaginase: 1.000 U/m² i.v. oder i.m. an Tag 6 Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Allgemein konnten eine oder mehrere der zytotoxischen Arzneimittel auf 2/3 der laut Protokoll geplanten Dosis reduziert werden. Im Falle von Methotrexat induzierter Toxizität wie Mukositis, Lebertoxizität, Niereninsuffizienz und Ausscheidungsversagen, sollte Methotrexat mit hoher Dosis über einen kürzeren Zeitraum von 24 Stunden, mit einer geringeren Dosis von 500 mg/m², und / oder früherem und ggf. höher dosiertem Leucovorin-Rescue gegeben werden. Bei Kortikosteroid-assoziiertem Diabetes, sollte die Dexamethason-Dosis reduziert und eine Glukose-freie angewendet werden. Im Falle von Asparaginase-assoziierten Komplikationen wie Thrombose, allergischen Reaktionen oder Pankreatitis konnte die Gabe von Asparaginase verschoben oder abgebrochen werden. Im Falle von längeren Behandlungsverzögerungen mussten Dosisreduktionen gemäß den Richtlinien berücksichtigt werden. Gesonderte Dosisanpassungen erfolgten für Patientinnen und Patienten mit • einem Körpergewicht von unter 10 kg, • Down-Syndrom, • einer Beeinträchtigung der Methotrexat-Ausscheidung, • Extravasation von Anthrazyklinen oder Vincaalkaloiden. Eine intrathekale ZNS-Prophylaxe wurde innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn oder an Tag 2 gegeben. Nach Bedarf erfolgte in beiden Studienarmen eine unterstützende Behandlung mit Antibiotika, Blutprodukten, antiemetischen Mitteln, Flüssigkeit, Elektrolyten und allgemein unterstützenden Maßnahmen wie Schmerzmedikation.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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: - EFS Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: - Gesamtüberleben - Remissionsrate der MRD innerhalb eines Behandlungszyklus - Kumulative Rezidivinzidenz - Pharmakokinetische Parameter (wie Steady State Wirkstoffkonzentration und Clearance) Sekundäre Sicherheitsendpunkte: - Inzidenz UE - Änderungen ausgewählter Laborparameter - Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT Explorativer Endpunkt: - CD19-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs Definition der wichtigsten Endpunkte: - EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 ($\geq 5\%$ bis $< 25\%$ Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, dem Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, einem Sekundärtumor oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Rezidiv war folgendermaßen definiert: - Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung) - Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL) - Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle) - CR wurde im Rahmen des Erkrankungs- und Überlebensstatus während der Studie kontinuierlich erhoben und war folgendermaßen definiert: - M1-Knochenmark ($\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark) - Keine Blasten im peripheren Blut - Keine extramedulläre Leukämie - Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- MRD-Remission ist definiert als: - MRD-Wert $< 10^{-4}$ - Erhebung in der Screening-Phase, an Tag 15 (± 2 Tage) des Behandlungszyklus im Blinatumomab-Arm, am Ende des Behandlungszyklus, während der Kurzzeit-Wirksamkeitsnachuntersuchung und als Kriterium für ein Rezidiv innerhalb der Langzeitnachuntersuchung des Erkrankungs- und Überlebensstatus - Erhebung mittels PCR oder Durchflusszytometrie.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Pharmakokinetische Parameter wurden erst nach Studienbeginn als sekundärer Endpunkt und Zielkriterium aufgenommen (Amendment 3 & 4).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 84 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 und einer angenommenen HR von 0,63, im FAS 94 EFS-Ereignisse beobachtet werden müssen. Um 94 EFS-Ereignisse beobachten zu können, sollten etwa 202 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt: - ein medianes EFS von 7 Monaten in der Kontrollgruppe, - eine einheitliche Rekrutierungsphase von 48 Monaten, - ein 36-monatiges Follow-up nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin / des letzten aufgenommenen Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden 2 formale Interimsanalysen (Zwischenanalysen) zur Beurteilung des EFS geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n = 47) der antizipierten EFS-Ereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n = 71) der insgesamt 94 erwarteten EFS-Ereignisse. Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab: Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Interimsanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Interimsanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Interimsanalyse unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden. Ein externes unabhängiges DMC überwachte die Interimsanalysen und beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von etwa 6 Monaten im Studienverlauf.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (interactive voice response system) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patientinnen und Patienten wurden nach Alter (< 1 Jahr, 1 bis 9 Jahre und > 9 Jahre) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$, M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ und M2) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit HC3 randomisiert.
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	Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder E-Mail bestätigt, und jeder Patientin / jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
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?	Die Randomisierung erfolgte im Prüfbüro, sobald die Patientin / der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
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 FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Das SAS umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. • Das MRD evaluable set umfasste alle Patientinnen und Patienten, für die ein Baseline-MRD-Marker gefunden wurde. • Das HSZT analysis set umfasste alle Patientinnen und Patienten, die während der Remission einer HSZT und keiner weiteren antileukämischen Therapie unterzogen wurden. • Das Per Protocol Set umfasste alle Patientinnen und Patienten des FAS, bei deren Behandlung keine wichtigen Protokollabweichungen stattfanden, die einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung der betroffenen Patientin / des betroffenen Patienten haben könnten. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß der Randomisierungsbehandlung analysiert In der Interimsanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet. Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 behandelt wurden. Analyse des primären Endpunkts: EFS: • Herangezogener Datensatz: FAS ○ Test und untersuchte Parameter: ○ Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des EFS (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b) ○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells ○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteile nach 36 Monaten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster • Zur Vermeidung eines Verzerrungspotenzials durch die unterschiedliche Dauer der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet. Analyse der sekundären Endpunkte: Gesamtüberleben: • Herangezogener Datensatz: FAS • Test und untersuchte Parameter: Analog zu EFS MRD-Remission: • Herangezogener Datensatz: MRD-Evaluable-Set • Test und untersuchte Parameter: ○ Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8 b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab ○ Anteile in verschiedenen Behandlungsarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI ○ Umgang mit fehlenden Werten: Patientinnen und Patienten mit fehlenden post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine MRD-Remission erreicht. Kumulative Rezidivinzidenz: • Herangezogener Datensatz: FAS • Test und untersuchte Parameter: ○ Kumulative Rezidivinzidenz anhand HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressions-Modells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b) ○ Kumulative Rezidivinzidenz geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen nach 36 Monaten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster Sicherheitsrelevante Endpunkte: • Herangezogener Datensatz: SAS • Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels MedDRA Version 22.1. • Untersuchte Parameter: ○ Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt. ○ Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit einer Anti-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt. - Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100 analysiert mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert. Diese Analyse wurde an der Untergruppe von Patientinnen und Patienten aus dem SAS durchgeführt, die sich einer alloHSZT unterzogen hatte. - Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (EFS) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von 6 Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, Knochenmark- und MRD-Status (z. B. Alter 1 bis 9 Jahre, M1-Knochenmark und MRD-Wert $\geq 10^{-3}$) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt: - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten; Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden zusammengefasst) - Region (Europa vs. andere Regionen weltweit) - Vorliegen einer genetischen Anomalie (z. B. Translokation t(4;11)) - Leukozyten zum Zeitpunkt des Screenings (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten) - Lansky oder Karnofsky Performance Status (altersabhängig) - Zeit von der ersten Diagnose bis zum Rezidiv Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressions-Modell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion $< 0,10$ wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen. Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte EFS und MRD-Remission durchgeführt: - EFS: Um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen zu reduzieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		CSR vordefiniert und durchgeführt. Ereignisse und Zensierungen beider Studienarme wurden dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm geplant stattfinden sollte. Für Todesfälle wurde weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet. - MRD Sensitivitätsanalysen für folgende Patientengruppen: - Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten (MRD-Evaluable-Set who Received Investigational Product) - Patientinnen und Patienten, bei denen wenigstens eine weitere Erhebung des MRD-Werts nach Baseline stattfand (MRD-Evaluable-Set Who Had at Least One Post-baseline MRD-Assessment) - Patientinnen und Patienten im FAS, die keine als bedeutsam eingeschätzten Protokollabweichungen aufwiesen (Per Protocol Set). Das schließt alle Ereignisse ein, die einen potenziellen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Patientin / des Patienten hätten haben können. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-8 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 randomisierten Patientinnen und Patienten (FAS): N = 111 - Blinatumomab: N = 54 - HC3: N = 57 b) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben (SAS): N = 106 - Blinatumomab: N = 54 - HC3: N = 52 c) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums EFS berücksichtigt wurden (FAS): N = 111 - Blinatumomab: N = 54 - HC3: N = 57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Blinatumomab: - Tod: n = 10 - Rücknahme des Einverständnisses: n = 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	- Entscheidung des Sponsors: n = 4 - Lost to Follow-up: n = 1 HC3: - Tod: n = 27 - Rücknahme des Einverständnisses: n = 11 - Entscheidung des Sponsors: n = 2 - Lost to Follow-up: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 10.11.2015 (Registrierung der ersten Patientin / des ersten Patienten) und wurde am 22.11.2022 (letzte Patientin / letzter Patient beendet das Follow-up) beendet. Die Studie beinhaltet eine maximal 3-wöchige Screening-Phase, eine Behandlungsphase mit einer von der Länge der Therapiezyklen abhängigen Dauer, ein Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosierung innerhalb von 7 Tagen vor der alloHSZT, ein Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten nach alloHSZT, sowie ein Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monate nach alloHSZT der letzten aufgenommenen Patientin / des letzten aufgenommenen Patienten. Während des Langzeit-Follow-up wird der Erkrankungsstatus der Patientinnen und Patienten alle 3 Monate ($\pm$ 2 Wochen) via Telefon- und / oder E-Mail-Kontakt überprüft.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Interimsanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 49 (52 %) von 94 EFS-Ereignissen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das EFS mit $p < 0,001$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p = 0,0031$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Dies wurde durch ein DMC festgestellt und war auch Auslöser für das spätere Studienende. Die / der letzte Patientin oder Patient hat am 22.11.2022 das Follow-up beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

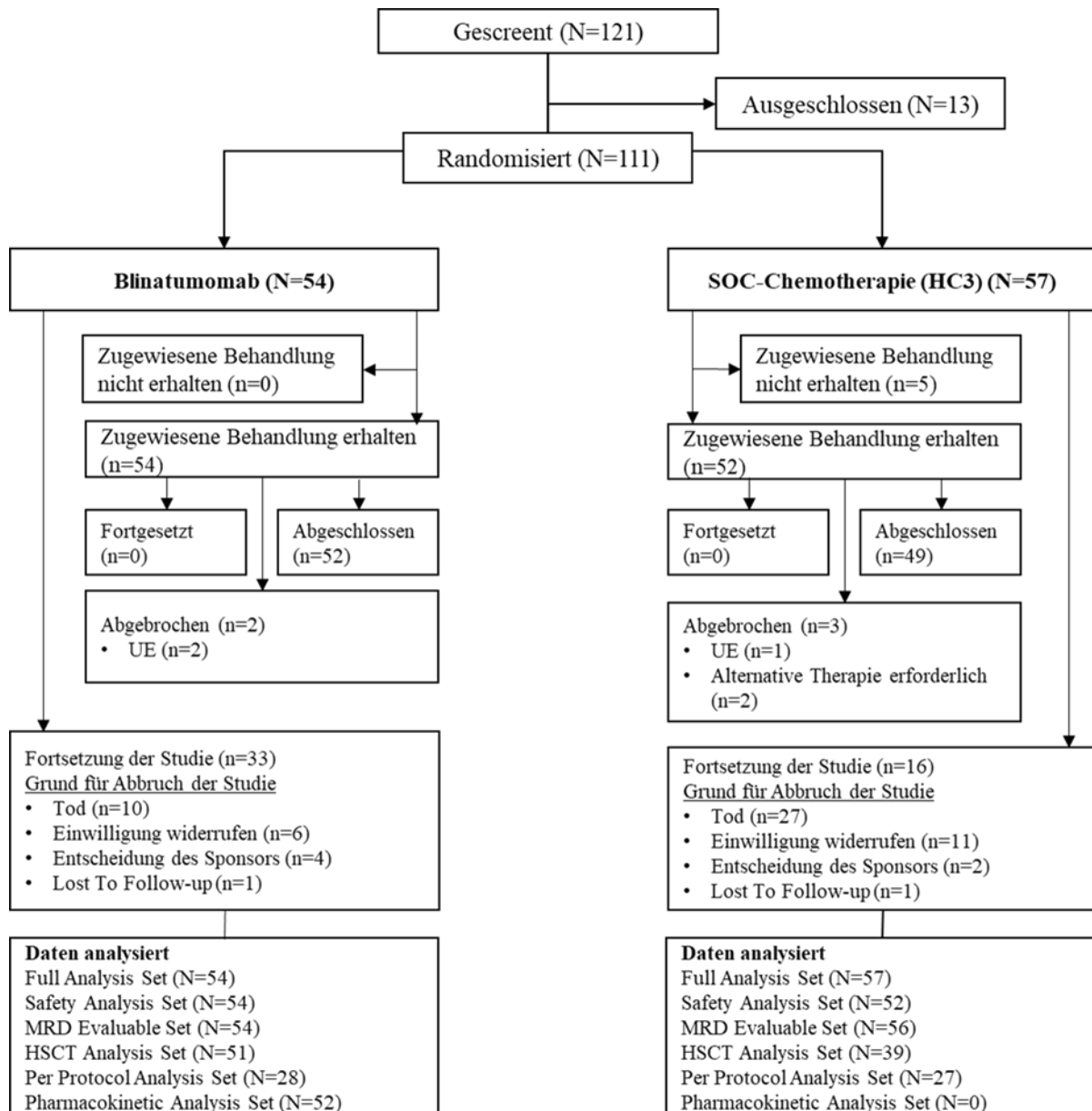


Abbildung 4-8: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie 20120215

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120215

Studie: 20120215

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie 20120215: 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) vom 01.08.2022 inklusive aller Änderungen	A
SAP der Studie 20120215: 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) vom 20.03.2018 inklusive aller Änderungen	B
CSR der Studie 20120215. 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) vom 07.05.2023 inklusive aller Änderungen	C

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (A, B, C).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig gemäß vordefinierter
Stratifizierungskriterien über ein zentrales unabhängiges IVRS (A, B, C).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein zentrales unabhängiges IVRS
durchgeführt (A, B, C).

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 erfolgte keine Verblindung der
Patienten (A, B, C).

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, C).

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, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (23). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder 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 Prüffärztin / den Prüffarzt oder die Patientin / den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie 20120215 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B, C).

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, B, C).

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 schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Gesamtüberleben durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**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, B, C).

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 schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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 EFS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde (A, B, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts EFS durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EFS als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: MRD-Remission

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, B, C).

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 schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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 MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus (A, B, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Kumulative Rezidivinzidenz

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, B, C).

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 schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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 kumulative Rezidivinzidenz (A, B, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Rate der alloHSZT in CR**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, B, C).

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 schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Es sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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 Rate der alloHSZT in CR (A, B, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Anteil der Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben, durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes

Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Anteil der Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben, als niedrig eingestuft (A, B, C).

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, B, C).

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 schließt alle randomisierten Patienten ein, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B, C).

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, C).

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, C).

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der sicherheitsrelevanten Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da laut Studienunterlagen keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten sind. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft (A, B, C).

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise 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 (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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 E

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