

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 B

*Behandlung der Philadelphia-Chromosom-negativen,
CD19-positiven B-Vorläufer akuten lymphatischen
Leukämie, die refraktär ist oder nach ≥ 2 Vortherapien
oder nach allogener Stammzelltransplantation
rezidiert ist, im Alter von ≥ 1 Monat bis 17 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	10
4.2 Methodik.....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	18
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	18
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	20
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	21
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	24
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	24
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Metaanalysen.....	25
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	27
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	27
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	28
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	31
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	37
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	42
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	48
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	51

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	60
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	61
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	61
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	62
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	62
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	63
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	66
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	67
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	67
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	67
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	67
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	68
4.6	Referenzliste.....	70
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		75
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		79
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		81
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		82
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		120
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		123

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	49
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	50
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	57
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	61
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	61
Tabelle 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	67
Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	121
Tabelle 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	124

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIEOP	Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
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.
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
CD	Cluster of differentiation
CD19+	CD19-positiv
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
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.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
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
HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3
HR	Hazard Ratio
HR	High risk
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IntReALL	International study for treatment of childhood relapsed ALL
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
IR	Intermediate risk
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LR	Low risk
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph-	Ph-negativ
PK	Pharmakokinetik
PS	Propensity-Score
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized controlled trial
r/r	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TACL	Therapeutic advances in childhood leukemia and lymphoma
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
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

Laut Fachinformation ist Blinatumomab für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiven (CD19+) B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHSZT) rezidiert ist, zugelassen (1). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter erfolgte im Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 (2). Nach einer Zulassungserweiterung für Patientinnen und Patienten ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr wurde diese Population nochmals im Nutzenbewertungsverfahren 2025-03-01-D-1177 bewertet (3). Im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) B (pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+, rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT) wird die gesamte pädiatrische Patientenpopulation dargestellt.

Daraus ergibt sich die Fragestellung wie der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Blinatumomab im AWG zu bewerten ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für dieses AWG ist Blinatumomab oder Tisagenlecleucel (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 B).

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter randomisierter kontrollierter Studien (randomized controlled trial, RCT) und Publikationen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden umfassende systematische Recherchen in der bibliografischen Datenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) sowie in der Cochrane-Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Ovid und in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie im Clinical Trials Information System (CTIS) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliografischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Es liegt keine relevante Studie im AWG für den Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mittels bibliografischer Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde keine relevante klinische Studie im AWG für den Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT identifiziert.

Die multizentrische, offene, einarmige, kombinierte Phase-I/II-Studie MT103-205 (NCT01471782), welche die Zulassungsstudie für das vorliegende AWG darstellt, untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL (4). Den ersten Teil (Phase-I) bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und klinischen Aktivität von ansteigenden Blinatumomab-Dosierungen. Der Phase-II-Teil bewertete die Sicherheit und Wirksamkeit der aus Phase-I empfohlenen Dosis. Die Anfangsdosis betrug 9 µg/Tag während der ersten 7 Behandlungstage und ab dem achten Tag für alle folgenden Behandlungszyklen 28 µg/Tag. Patientinnen und Patienten erhielten Blinatumomab in Form einer intravenösen Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate über 4 Wochen, gefolgt von einer infusionsfreien Periode von 14 Tagen. Bei Erreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) innerhalb von 2 Behandlungszyklen konnten bis zu 3 zusätzliche Konsolidierungszyklen Blinatumomab gegeben werden. Je nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers konnten Patientinnen und Patienten anstelle der Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab eine Chemotherapie oder eine alloHSZT (ggf. bereits ab dem ersten Zyklus) erhalten. Nach dem letzten Behandlungszyklus wurden alle Patientinnen und Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Überleben bis zu 24 Monate nach Behandlungsbeginn nachbeobachtet. Bei Erleiden eines hämatologischen Rezidivs während der Nachbeobachtungsphase (mindestens 3 Monate nach Abschluss der Behandlung) gab es die Möglichkeit einer erneuten Behandlung mit Blinatumomab. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt der Studie MT103-205 war der prozentuale Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission in den ersten beiden Zyklen (4). Das Erreichen einer CR ist die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT, womit die Patientinnen und Patienten eine neue Chance auf ein Langzeitüberleben erhalten („bridge to transplant“).

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien im AWG vor. Um den Besonderheiten und Limitationen einer pädiatrischen Patientenpopulation Rechnung zu tragen, ist es gemäß dem *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (5) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (6). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) akzeptiert (7-10).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Patientenpopulation wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 (11), basierend auf Untersuchungen der PK, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie 00103311 (TOWER) (12) dargestellt.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie TOWER weist die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer-ALL auf. Die für einen Evidenztransfer relevante Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern anhand der Kriterien Erkrankungsbild sowie Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 erläutert (11). Darüber hinaus wurde ein adjustierter Vergleich (mittels stratifizierter gewichteter Analyse sowie Propensity-Score (PS)-gewichteter inverse probability of treatment weighting [IPTW]-Analyse) zu einer gepoolten historischen Kontrollkohorte (n = 352) aus drei kooperativen Studiengruppen (Therapeutic advances in childhood leukemia and lymphoma [TACL], Berlin-Frankfurt-Münster [BFM], Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica [AIEOP]) zu den Endpunkten Gesamtüberleben und CR durchgeführt (13).

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER zeigte sich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate vs. 4,0 Monate), im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie. Vergleichbare mediane Überlebenszeiten zeigten sich mit 7,5 Monaten in der Studie MT103-205. Die 24-Monats-Überlebensrate lag bei 25 %, insgesamt waren 31 % der Patientinnen und Patienten zum letzten Follow-up am Leben. Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben in der historischen Kontrollgruppe unter Chemotherapie nur bei 6,2 Monaten, woraus sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,65 ergab (95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,44; 0,94]) (13). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen

Population und der Population Erwachsener anhand des Evidenztransfers sowie die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Studie TOWER und im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte zeigen in dieser prognostisch sehr ungünstigen, stark vorbehandelten Population ein relevantes Langzeitüberleben unter Blinatumomab (14).

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar. Dies zeigt die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie. Eine CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes wurde bei 33,6 % der Patientinnen und Patienten gezeigt, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu 15,7 % unter einer Chemotherapie. In der Studie MT103-205 konnten 38,6 % der Patientinnen und Patienten eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen und 17,1 % eine CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte ergaben sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Blinatumomab (OR [Odds Ratio] 1,82; 95 %-KI [0,74; 4,51]) (13). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen und der erwachsenen Population ist somit für den Endpunkt CR gegeben.

Die Remission ohne minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD; auch MRD-Remission) kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (15, 16). Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer-ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose der Patientinnen und Patienten darstellt (17-19). Innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten in der Studie TOWER 29,9 % der Patientinnen und Patienten eine MRD-Remission und 23,6 % eine komplette MRD-Remission, im Vergleich dazu erreichten unter Chemotherapie 14,2 % eine MRD-Remission und 9,0 % eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie MT103-205, in der sowohl eine MRD-Remission als auch eine komplette MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen bei jeweils 21,4 % der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse der Extrapolation der Sicherheitsendpunkte zwischen der Studie TOWER und der Studie MT103-205 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit von Blinatumomab bei Kindern und Erwachsenen. Die Raten unerwünschter Ereignisse (UE) (98,5 % vs. 100 %), UE von mindestens Grad 3 allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events; CTCAE) (86,5 % vs. 87,1 %), schwerwiegenden UE (SUE) (61,8 % vs. 55,7 %), Therapieabbrüchen (12,4 % vs. 5,7 %) und Todesfällen aufgrund von UE (19,1 % vs. 15,7 %) waren zwischen der Studie TOWER bei Erwachsenen und der Studie MT103-205 bei Kindern vergleichbar. Insgesamt entsprach das Nebenwirkungsprofil dem heute bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil von Blinatumomab.

Die Studie MT103-205 wurde zur Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen. Es liegen zusätzlich keine weiteren relevanten Studien für pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist, zum Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Jährlich erkranken ca. 500 Kinder in Deutschland neu an ALL (20), wobei etwa 80 % bis 90 % der pädiatrischen Erkrankten nach primärer Therapie von der Leukämie geheilt werden. Etwa 15 % bis 20 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (21-24). Die Prognose bei rezidivierter ALL hängt hauptsächlich von der Zeit bis zum Rezidiv, der Lokalisation des Rezidivs, dem Immunphänotyp, dem genetischen Subtyp und dem Vorhandensein einer MRD nach der Salvage-Therapie ab (25-29). Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Therapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant (als „Schläferzelle“) im Organismus verbleiben und weiterhin teilungsfähig sind, daher sind therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich fundamental von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheidet (30-32) von entscheidender Bedeutung, um Resistenzentwicklungen entgegen zu wirken. Dabei haben sich Immuntherapeutika wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden, in den letzten Jahren zum Therapiestandard entwickelt und werden in den nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung dieses Patientenkollektivs empfohlen (15, 33).

Basierend darauf, dass für das vorliegende AWG keine Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT und die der Zulassung zugrunde liegende einarmige Phase-I/II-Studie MT103-205 (4) im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen wurde, da es sich nicht um eine RCT handelt, wird gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung (§ 5 AM-NutzenV) formal kein Zusatznutzen abgeleitet.

Es ist dennoch zu betonen, dass den betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL mit Blinatumomab eine seit vielen Jahren etablierte, wirksame und gut verträgliche immunonkologische Therapieoption zur Verfügung steht.

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.

Laut Fachinformation ist Blinatumomab für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Ph- CD19+ B-Zell-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach

mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist, zugelassen (1).

Daraus ergibt sich die Fragestellung, wie der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Blinatumomab im AWG zu bewerten ist.

Die ZVT für das vorliegende AWG lautet (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 B):

- Blinatumomab
- oder
- Tisagenlecleucel

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 4-1 erfüllen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patienten-population	E1	Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-	A1	Patientenpopulation nicht der Zulassung	Patientenpopulation gemäß Fachinformation

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
		ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT		entsprechend	(1)
Intervention	E2	Blinatumomab 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ bzw. 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichs-therapie	E3	Blinatumomab 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ bzw. 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ oder Tisagenlecleucel Körpergewicht bis zu 50 kg: 0,2 bis 5×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte • Mortalität • Morbidität • Gesundheits-bezogene Lebensqualität • UE	A4	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (34)
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 (34)
Publikations-typ	E6	Vollpublikation (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die	A6	• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundär-	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
		Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält		publikation bereits publizierter Daten • Konferenz-Abstract oder -Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation	
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 der Datenbank MEDLINE und in der Cochrane-Datenbank 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 (35). Alle detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 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-CTR und CTIS am 17.03.2026 durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister

einzelnen 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 Suchen über das Clinical Data Suchportal der EMA wurde am 20.03.2026 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

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.

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

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.

Mittels der systematischen bibliographischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, welche zur Bewertung des Zusatznutzens von Blinatumomab im vorliegenden AWG gegenüber der ZVT herangezogen werden kann. Aus diesem Grund entfällt die Recherche auf der Internetseite des G-BA.

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. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, 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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des 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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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

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 of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

Es wurde keine relevante Studie 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 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 wurde keine relevante Studie identifiziert.

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-

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.

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 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 Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

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

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.

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.

- *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.*

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 4-2: 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
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	nein	ja	abgeschlossen ^a	24 Monate ^a Datenschnitte: 04.01.2016 (Primärer Datenschnitt) 14.03.2017 (Finale Analyse / Studienende)	Blinatumomab, 1 von 4 möglichen Chemotherapien: nach Maßgabe der Prüfärztin / des Prüfarztes
AALL1331 (NCT02101853)	nein	ja	laufend	10 Jahre Datenschnitte: 30.09.2020 ^b 31.12.2020 ^c 31.12.2022	HR- / IR-Population: Blinatumomab, Chemotherapie LR-Population: Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
20120215 (NCT02393859)	nein	ja	abgeschlossen ^c	36 Monate Datenschnitte: 17.07.2019 ^d 14.09.2020 ^e 20.09.2021 ^f 21.11.2022	Blinatumomab, HC3 gemäß IntReALL- Behandlungsleitlinien
a: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgte nicht mehr. Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen. b: Primärer Datenschnitt der HR- / IR-Population c: Primärer Datenschnitt der LR-Population d: Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in die Studie 20120215 wurde nach Empfehlung des Data Monitoring Committee (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. e: Zweiter Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben in Absprache mit der EMA f: Ad-hoc-Analyse 26 Monate nach der primären Analyse					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 4-2 repräsentiert den Stand vom 17.03.2026.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 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 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
00103311 (NCT02013167) (TOWER)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT (E3 nicht erfüllt).
AALL1331 (NCT02101853)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT (E3 nicht erfüllt).
20120215 (NCT02393859)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT (E3 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.

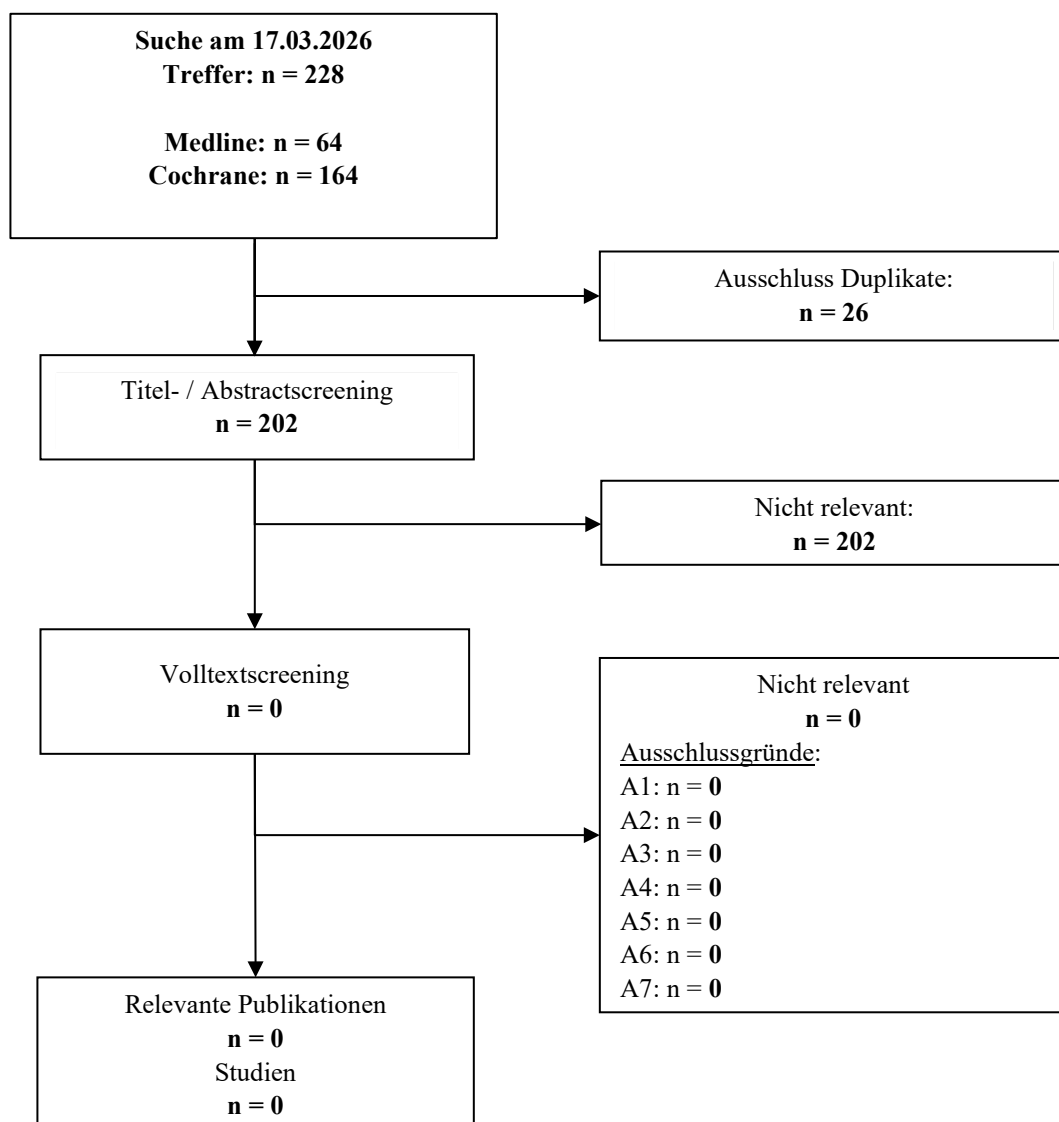


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL nach ≥ 2 Therapien oder nach alloHSZT (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurde keine Publikation einem Volltextscreening unterzogen. Es wurde kein Treffer als relevant identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (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 4-2) 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 4-4: 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 Recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 4-4 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 4-2) 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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja / nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja / nein)
Entfällt				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Entfällt.

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 4-6: 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])
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel 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 d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses						

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 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach verblindet / offen, parallel / cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

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.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

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 4-10 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 Verlaufs-beobachtungen 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.

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 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

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 4-13 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

¹⁶ unbesetzt

- 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 Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
k.A.: keine Angabe						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

Nicht zutreffend.

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

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 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

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 4-19 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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

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 4-22 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 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

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 4-25 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 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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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 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.

Für das vorliegende AWG wurde keine Studie identifiziert, die einen Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT ermöglicht (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 B). Die der Zulassung zugrunde liegende einarmige Phase-I/II-Studie MT103-205 (4) wurde im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da es sich nicht um eine RCT handelt. Damit entfällt die Beschreibung der Aussagekraft der Nachweise.

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 multizentrische, offene, einarmige, kombinierte Phase-I/II-Studie MT103-205 (NCT01471782), welche die Zulassungsstudie für das vorliegende AWG darstellt, untersuchte die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL (4). Den ersten Teil (Phase-I) bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der PK, Sicherheit und klinischen Aktivität von ansteigenden Blinatumomab-Dosierungen. Der Phase-II-Teil bewertete die Sicherheit und Wirksamkeit der aus Phase-I empfohlenen Dosis. Die Anfangsdosis betrug 9 µg/Tag während der ersten 7 Behandlungstage und ab dem achten Tag für alle folgenden Behandlungszyklen 28 µg/Tag. Patientinnen und Patienten erhielten Blinatumomab in Form einer intravenösen Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate über 4 Wochen, gefolgt von einer infusionsfreien Periode von 14 Tagen. Bei Erreichen einer CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen konnten bis zu 3 zusätzliche Konsolidierungszyklen Blinatumomab gegeben werden. Je nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfarztes konnten Patientinnen und Patienten anstelle der Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab eine Chemotherapie oder eine alloHSZT (ggf. bereits ab dem ersten Zyklus) erhalten. Nach dem letzten Behandlungszyklus wurden alle

Patientinnen und Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Überleben bis zu 24 Monate nach Behandlungsbeginn nachbeobachtet. Bei Erleiden eines hämatologischen Rezidivs während der Nachbeobachtungsphase (mindestens 3 Monate nach Abschluss der Behandlung) gab es die Möglichkeit einer erneuten Behandlung mit Blinatumomab. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie MT103-205 war der prozentuale Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit vollständiger Remission in den ersten beiden Zyklen (4). Das Erreichen einer CR ist die Grundvoraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT, womit die Patientinnen und Patienten eine neue Chance auf ein Langzeitüberleben erhalten („bridge to transplant“).

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung liegen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien im AWG vor. Um den Besonderheiten und Limitationen einer pädiatrischen Patientenpopulation Rechnung zu tragen, ist es gemäß dem *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA (5) möglich, die Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche anhand eines so genannten Evidenztransfers zu übertragen. In der aktuellen AM-NutzenV ist die Möglichkeit zu einem Evidenztransfer unter anderem für Patientenpopulationen gegeben, die von der Zulassung umfasst sind und in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind (6). Auch wurde bereits in mehreren Verfahren das Vorgehen der Extrapolation vom G-BA akzeptiert (7-10).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Blinatumomab in der vorliegenden Patientenpopulation wurden bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 (11), basierend auf Untersuchungen der PK, Wirksamkeit und Verträglichkeit im Rahmen der pädiatrischen Zulassungsstudie MT103-205 in Verbindung mit Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studie 00103311 (TOWER) (12) dargestellt.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie TOWER weist die höchste Evidenzstufe für den medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab bei der Behandlung von Erwachsenen mit Ph- r/r B-Vorläufer-ALL auf. Die für einen Evidenztransfer relevante Vergleichbarkeit (similarity) zwischen Erwachsenen und Kindern anhand der Kriterien Erkrankungsbild, sowie Wirkmechanismus, Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren 2019-02-15-D-397 erläutert (11). Darüber hinaus wurde ein adjustierter Vergleich (mittels stratifizierter gewichteter Analyse sowie PS-gewichteter IPTW-Analyse) zu einer gepoolten historischen Kontrollkohorte (n = 352) aus drei kooperativen Studiengruppen (TACL, BFM, AIEOP) zu den Endpunkten Gesamtüberleben und CR durchgeführt (13).

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie TOWER zeigte sich bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil mit nahezu einer Verdoppelung der Überlebenszeit (Median: 7,7 Monate vs. 4,0 Monate), im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden. So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie. Vergleichbare mediane Überlebenszeiten zeigten sich mit 7,5 Monaten in der

Studie MT103-205. Die 24-Monats-Überlebensrate lag bei 25 %, insgesamt waren 31 % der Patientinnen und Patienten zum letzten Follow-up am Leben. Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben in der historischen Kontrollgruppe unter Chemotherapie nur bei 6,2 Monaten, woraus sich ein HR von 0,65 ergab (95 %-KI [0,44; 0,94]) (13). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen Population und der Population Erwachsener anhand des Evidenztransfers sowie die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie in der Studie TOWER und im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte zeigen in dieser prognostisch sehr ungünstigen, stark vorbehandelten Population ein relevantes Langzeitüberleben unter Blinatumomab (14).

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur Chemotherapie im Kontrollarm (24,6 %) stellt dies eine statistisch signifikante Verbesserung um 19,3 % dar. Dies zeigt die Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber einer Chemotherapie. Eine CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes wurde bei 33,6 % der Patientinnen und Patienten gezeigt, die mit Blinatumomab behandelt wurden im Vergleich zu 15,7 % unter einer Chemotherapie. In der Studie MT103-205 konnten 38,6 % der Patientinnen und Patienten eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen und 17,1 % eine CR mit vollständiger Erholung des peripheren Blutbildes innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Im Vergleich zur historischen Kontrollkohorte ergaben sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Blinatumomab (OR 1,82; 95 %-KI [0,74; 4,51]) (13). Die vergleichbare Wirksamkeit von Blinatumomab in der pädiatrischen und der erwachsenen Population ist somit für den Endpunkt CR gegeben.

Die MRD-Remission kann auch als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Durch die Bestimmung des MRD-Status kann festgestellt werden, ob Leukämiezellen nachweisbar sind oder vollständig zerstört wurden (15, 16). Das Erreichen einer MRD-Remission ist essentiell in der Therapie der B-Vorläufer-ALL, da die MRD-Negativität einen der bedeutendsten prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg und die Prognose der Patientinnen und Patienten darstellt (17-19). Innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten in der Studie TOWER 29,9 % der Patientinnen und Patienten eine MRD-Remission und 23,6 % eine komplette MRD-Remission, im Vergleich dazu erreichten unter Chemotherapie 14,2 % eine MRD-Remission und 9,0 % eine CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen aus der Studie MT103-205, in der sowohl eine MRD-Remission als auch eine komplette MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen bei jeweils 21,4 % der Patientinnen und Patienten nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse der Extrapolation der Sicherheitsendpunkte zwischen der Studie TOWER und der Studie MT103-205 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit von Blinatumomab bei Kindern und Erwachsenen. Die Raten der UE (98,5 % vs. 100 %), UE von mindestens Grad 3 CTCAE (86,5 % vs. 87,1 %), SUE (61,8 % vs. 55,7 %), Therapieabbrüchen (12,4 % vs. 5,7 %) und Todesfällen aufgrund von UE (19,1 % vs. 15,7 %) waren zwischen der Studie TOWER bei Erwachsenen und der Studie MT103-205 bei Kindern vergleichbar. Insgesamt entsprach das

Nebenwirkungsprofil dem heute bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil von Blinatumomab.

Jährlich erkranken ca. 500 Kinder in Deutschland neu an ALL (20), wobei etwa 80 % bis 90 % der pädiatrischen Erkrankten nach primärer Therapie von der Leukämie geheilt werden. Etwa 15 % bis 20 % erleiden jedoch ein Krankheitsrezidiv (21-24). Die Prognose bei rezidivierter ALL hängt hauptsächlich von der Zeit bis zum Rezidiv, der Lokalisation des Rezidivs, dem Immunphänotyp, dem genetischen Subtyp und dem Vorhandensein einer MRD nach der Salvage-Therapie ab (25-29). Ein Rezidiv bzw. die Refraktärität der ALL zeigt an, dass maligne Zellen unter der Therapie entweder weiter proliferieren (Refraktärität bzw. Frührezidiv) oder aber dormant (als „Schläferzelle“) im Organismus verbleiben und weiterhin teilungsfähig sind, daher sind therapeutische Strategien mit einem Wirkmechanismus, der sich fundamental von den etablierten zytotoxischen und / oder zytostatischen Ansätzen unterscheidet (30-32) von entscheidender Bedeutung, um Resistenzentwicklungen entgegen zu wirken. Dabei haben sich Immuntherapeutika wie Blinatumomab, bei denen körpereigene T-Zellen gegen die ALL-Zellen aktiviert werden, in den letzten Jahren zum Therapiestandard entwickelt und werden in den nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung dieses Patientenkollektivs empfohlen (15, 33).

Basierend darauf, dass für das vorliegende AWG keine Studie identifiziert wurde, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab gegenüber der ZVT ermöglicht und die der Zulassung zugrunde liegende einarmige Phase-I/II-Studie MT103-205 (4) im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen wurde, da es sich nicht um eine RCT handelt, wird gemäß den Anforderungen von § 5 AM-NutzenV formal kein Zusatznutzen abgeleitet.

Es ist dennoch zu betonen, dass den betroffenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL mit Blinatumomab eine seit vielen Jahren etablierte, wirksame und gut verträgliche immunonkologische Therapieoption zur Verfügung steht.

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 4-28: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener alloHSZT rezidiert ist	Kein Zusatznutzen

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. 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]
2. 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]
3. 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, rezidiert/refraktär, nach ≥ 2 Vortherapien oder nach allogener Stammzelltransplantation, ≥ 1 Monat bis < 1 Jahr. Stand: 02.06.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8489/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-1177.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
4. Amgen Inc 2015. Studienbericht Studie MT103-205: 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). Data on file.
5. European Medicines Agency (EMA) 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Stand: 07.10.2018. [online] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf [Abgerufen am: 26.01.2026]
6. 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]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Propranolol. Stand: 19.02.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf [Abgerufen am: 27.01.2026]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter). Stand: 06.07.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4456/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_TrG.pdf [Abgerufen am: 27.01.2026]

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). Stand: 15.02.2018. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_TrG.pdf [Abgerufen am: 27.01.2026]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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). Letemovir (neues Anwendungsgebiet: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation, < 18 Jahre, ≥ 5 kg). Stand: 06.11.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12044/2025-11-06_AM-RL-XII_Letemovir_D-1184_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.01.2026]
11. Amgen GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 4 B. Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Stand: 13.02.2019. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 20.02.2026]
12. Amgen Inc 2016. Studienbericht Studie 00103311: 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). Primary Analysis. 26.08.2016. Data on file.
13. Locatelli F, Whitlock JA, Peters C et al. 2020. Blinatumomab versus historical standard therapy in pediatric patients with relapsed/refractory Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 34(9): 2473-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0770-8>
14. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G et al. 2018. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal*. 8(9): 80. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0117-0>
15. 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]
16. 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]

17. Berry DA, Zhou S, Higley H et al. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA oncology. 3(7): e170580-e. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
18. 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>
19. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G et al. 2012. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood. 120(26): 5185-7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-07-441030>
20. Gökbuget N 2015. Aktuelle Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen. Der Internist. 56(4): 344-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3595-6>
21. 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>
22. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2019. Jahresbericht / Annual Report 2019. Stand: September 2020. URL: https://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkkr/pdf/jb/jb2019/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [Abgerufen am: 01.02.2026]
23. 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>
24. 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>
25. Forsberg MH, Das A, Saha K et al. 2018. The potential of CAR T therapy for relapsed or refractory pediatric and young adult B-cell ALL. Therapeutics & Clinical Risk Management. 14: 1573-84. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S146309>
26. Bhojwani D, Pui CH 2013. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 14(6): e205-17. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70580-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70580-6)
27. Raetz EA, Bhatla T 2012. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012: 129-36. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.129>
28. Chessells JM, Veys P, Kempinski H et al. 2003. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 123(3): 396-405. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04584.x>
29. Amgen Europe B.V. 2026. Produktinformation BLINCYTO®. Anhang I bis III. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
30. Oshima K, Zhao J, Perez-Duran P et al. 2020. Mutational and functional genetics mapping of chemotherapy resistance mechanisms in relapsed acute lymphoblastic leukemia. Nat Cancer. 1(11): 1113-27. <http://dx.doi.org/10.1038/s43018-020-00124-1>
31. Gu Y, Yang R, Zhang Y et al. 2025. Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. Mol Biomed. 6(1): 2. <http://dx.doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>

32. Ebinger S, Ozdemir EZ, Ziegenhain C et al. 2016. Characterization of Rare, Dormant, and Therapy-Resistant Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 30(6): 849-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2016.11.002>
33. 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]
34. 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]
35. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

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 Dokuments 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 [ppezy];	
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.	1.248.611
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	23.449
7	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp.	166
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 Dokuments 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 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	177 (Nr. 1 – 177)	0
CTIS	16	16 (Nr. 178 – 193)	0
EU-CTR	49	49 (Nr. 194 – 242)	0
Summe	242	242	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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
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.	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
4.	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
5.	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
6.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
7.	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
8.	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
9.	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
10.	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
11.	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
12.	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
13.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	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
15.	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	A3 andere Vergleichstherapie
16.	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	A3 andere Vergleichstherapie
17.	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
18.	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
19.	NCT02393859	Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02393859	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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 TCR $\gamma\delta$ T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation. 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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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.	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
37.	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
38.	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
39.	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
40.	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
41.	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
42.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	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
44.	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
45.	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
46.	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
47.	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
48.	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
49.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	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
51.	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
52.	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
53.	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
54.	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
55.	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
56.	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
57.	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
58.	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
59.	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
60.	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
61.	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
62.	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
63.	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
64.	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
65.	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
66.	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
67.	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
68.	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
69.	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
70.	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
71.	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
72.	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
73.	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
74.	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
75.	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
76.	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
77.	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
78.	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
79.	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
80.	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
81.	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
82.	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
83.	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
84.	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
85.	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
86.	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
87.	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
88.	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
89.	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
90.	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
91.	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
92.	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
93.	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
94.	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
95.	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
96.	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
97.	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
98.	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
99.	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
100.	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
101.	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
102.	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
103.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	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
105.	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
106.	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
107.	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
108.	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
109.	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
110.	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
111.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
112.	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
113.	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
114.	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
115.	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
116.	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
117.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
118.	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
119.	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
120.	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
121.	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
122.	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
123.	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
124.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
125.	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
126.	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
127.	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
128.	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
129.	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
130.	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
131.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	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
133.	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
134.	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
135.	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
136.	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
137.	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
138.	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
139.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
140.	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
141.	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
142.	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
143.	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
144.	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
145.	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
146.	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
147.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
148.	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
149.	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
150.	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
151.	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
152.	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
153.	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
154.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
155.	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
156.	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
157.	NCT07052370	TCR $\alpha\beta$ -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
158.	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	A1 andere Population
159.	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
160.	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
161.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
162.	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
163.	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
164.	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	A1 andere Population
165.	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	A1 andere Population
166.	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
167.	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
168.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
169.	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
170.	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
171.	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
172.	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
173.	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
174.	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	A2 andere Intervention
175.	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	A1 andere Population
176.	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
177.	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	A6 anderer Publikationstyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
178.	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	A6 anderer Publikationstyp
179.	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	A2 andere Intervention
180.	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
181.	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
182.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
183.	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
184.	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	A1 andere Population
185.	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
186.	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
187.	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
188.	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
189.	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
190.	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
191.	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
192.	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
193.	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	A2 andere Intervention
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
194.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
195.	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
196.	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
197.	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
198.	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
199.	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
200.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
201.	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	A3 andere Vergleichstherapie
202.	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
203.	2014-002476-92	A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects with High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002476-92	A3 andere Vergleichstherapie
204.	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
205.	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
206.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
207.	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
208.	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
209.	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
210.	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
211.	2014-002146-44	. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002146-44	A2 andere Intervention
212.	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
213.	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
214.	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
215.	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
216.	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
217.	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
218.	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
219.	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
220.	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
221.	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
222.	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
223.	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
224.	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
225.	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
226.	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
227.	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
228.	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
229.	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
230.	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
231.	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
232.	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
233.	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
234.	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
235.	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
236.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
237.	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
238.	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
239.	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
240.	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
241.	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
242.	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

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 4-29 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 4-29 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.

Entfällt.

Tabelle 4-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die 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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Entfällt.

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 4-30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Entfällt.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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 ☐ 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:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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:
