

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

Behandlung von Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven, rezidierten oder refraktären B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Metaanalysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT.....	91

4.3.1.3.1.1	Gesamtüberleben – RCT	95
4.3.1.3.1.2	Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT	99
4.3.1.3.1.3	Komplette Remission (CR / CRh / CRi) – RCT	103
4.3.1.3.1.4	MRD-Remission – RCT	107
4.3.1.3.1.5	Symptomatik – RCT	110
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	123
4.3.1.3.1.7	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT	132
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	156
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben	168
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zum ereignisfreien Überleben (EFS)	169
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur kompletten Remission (CR)	169
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Remission der minimalen Resterkrankung (MRD-Remission)	170
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu Symptomatik	171
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogene Lebensqualität	176
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zu Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT ..	179
4.3.2	Weitere Unterlagen	185
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	185
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	185
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	186
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	186
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	187
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	190
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	191
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	192
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	195
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	196
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	198
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	210
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	210
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	210
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	211

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	211
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	211
4.6 Referenzliste	213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	222
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken	226
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)	228
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)	230
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	268
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	283
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 A	308

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie TOWER	23
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien	32
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie TOWER (00103311) zu Baseline	42
Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Studie TOWER (00103311).....	44
Tabelle 4-5: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen.....	61
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie TOWER (00103311) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation der Studie TOWER (00103311) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben	95
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier (KM)-Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts EFS	99
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-25: Ergebnisse für EFS aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-26: Ergebnisse für KM-ereignisfreie-Überlebensraten zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) .	103
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-29: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission	107
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MRD-Remission in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik	110
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen	114
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem ALLSS-Fragebogen	116
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik aus dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)	119
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Symptomatik aus dem ALLSS-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)	120
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität	123
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen	126
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)	129
Tabelle 4-43: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten	132

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zu UE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zu UE nach SOC und PT jeglichen Grades aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-48: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TOWER.....	158
Tabelle 4-51: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (TOWER).....	159
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt EFS aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt MRD-Remission aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt ALLSS aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE (ohne Progressionsereignisse) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (ohne Progressionsereignisse) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel	183

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	187
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	188
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	189
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	191
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	192
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	195
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	196
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie TOWER	199
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	210
Tabelle 4-76: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311	268
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOWER (00103311).....	284

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-2: KM-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten im FAS der TOWER-Studie	98
Abbildung 4-3: KM-Kurve des EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der TOWER-Studie.....	102
Abbildung 4-4: KM-Kurve für UE bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	136
Abbildung 4-5: KM-Kurve für SUE bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	137
Abbildung 4-6: KM-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	137
Abbildung 4-7: KM-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	138
Abbildung 4-8: KM-Kurve für UE, die zum Tod führten bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie	138
Abbildung 4-9: KM-Kurve für UE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	139
Abbildung 4-10: KM-Kurve für SUE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	139
Abbildung 4-11: KM-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) UE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie	140
Abbildung 4-12: KM-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie.....	140
Abbildung 4-13: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER (00103311)	282

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALLSS	Acute lymphoblastic leukemia symptom scale
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
B-ALL	B-Zell-ALL
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BiTE [®]	Bispezifisches T-cell engager-Molekül (bispecific T-cell engager)
CAR-T	Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor T-cells)
CD	Cluster of Differentiation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRF	Case report form
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (complete remission with incomplete hematological recovery)

Abkürzung	Bedeutung
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (complete response without platelet recovery)
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data monitoring committee
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire – core 30
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
FLAG	Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte-colony stimulating factor G-CSF)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HBs-Antigen	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDMTX	Hochdosis Methotrexat (high-dose Methotrexat)
HiDAC	High-dose Cytarabin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR/IR	High risk / intermediate risk
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
i.v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice response system
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LR	Low risk
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimal important difference
MMRM	Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed model for repeated measures)
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten oder Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N	Anzahl oder Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse
n. b.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom positiv / negativ
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)
PS	Performance status
PT	Preferred term
QoL	Lebensqualität (quality of life)
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz (risk difference)
RFS	Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival)
RR	Relatives Risiko (risk ratio)
SAP	Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Abkürzung	Bedeutung
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SoC	Versorgungsstandard (standard of care)
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
TBL	Gesamtbilirubin (total bilirubin)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom negativen (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiven (CD19+), rezidierten oder refraktären (r/r) B-Zell-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 A zur Neubewertung von Blinatumomab wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt. Die ZVT ist eine individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (FLAG)-basierten Regimen ± Anthrazyklin oder High-dose Cytarabin (HiDAC)-basierten Regimen oder Hochdosis-Methotrexat (HDMTX)-basierten Regimen oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 A). Mit der Zulassungsstudie TOWER (00103311) liegt eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie vor.

Im Jahr 2017 erfolgte bereits eine Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer: 2017-06-15-D-289). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss in diesem Verfahren einen beträchtlichen Zusatznutzen für Blinatumomab (1).

Datenquellen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie TOWER (00103311). Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der für die Erweiterung des Anwendungsgebiets (AWG) zulassungsbegründenden Studie TOWER (00103311) wurde keine weitere Studie als relevant für die oben genannte Fragestellung identifiziert.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden bewertungsrelevante Studiencharakteristika der Studie TOWER (00103311) aus dem Studienprotokoll, dem statistischen Analyseplan (statistical analysis plan, SAP) und dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) extrahiert und diese hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials bewertet.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Die Erstbewertung von Blinatumomab im vorliegenden AWG erfolgte anhand des primären Datenschnitts. Mittlerweile liegt für die Studie mit der finalen Analyse vom 29.08.2017 ein weiterer Datenschnitt vor. Dieser wurde ausgelöst, als die letzte Patientin / der letzte Patient am 14.03.2017 die Studie abgeschlossen hatte. Der Verlauf, weitere Endpunkte zur Wirksamkeit sowie Sicherheitsdaten wurden für die 159 Patienten aktualisiert, die zum Zeitpunkt des Datenstichtags der Primäranalyse noch lebten und die Studie fortsetzten. Dies betraf 33 Patientinnen und Patienten im Versorgungsstandard (standard of care, SoC)-Chemotherapiearm und 126 Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm (einschließlich 22 Patientinnen und Patienten, die weiterhin behandelt wurden). Für die finale Analyse wurden somit im SoC-Chemotherapiearm nur etwa halb so viele Patientinnen und Patienten noch weiter nachbeobachtet wie im Blinatumomab-Arm (anteilig, bei 2:1 Randomisierung zu Blinatumomab vs. SoC-Chemotherapie) und die mediane Nachbeobachtungszeit war im SoC-Chemotherapiearm kürzer. Im SoC-Chemotherapiearm war daher die Wahrscheinlichkeit geringer, weitere Todesfälle zu beobachten. Demzufolge gab es in der finalen Analyse

gegenüber der primären Analyse im SoC-Chemotherapiearm 3 zusätzliche Todesfälle (90 Todesfälle bzw. 67,2 %), im Blinatumomab-Arm 20 zusätzliche Todesfälle (184 Todesfälle bzw. 67,9 %) (2).

Es ist daher anzunehmen, dass die Analysen für Gesamtüberleben / ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) in der finalen Auswertung zugunsten des SoC-Chemotherapiearms verzerrt sind. Die finale Analyse ist durch die vorzeitige Beendigung des Langzeit-Follow-up nach Vorliegen der positiven primären Ergebnisse methodisch limitiert, die Ergebnisse sind daher nur beschreibender Natur. Nur die primäre Analyse der TOWER-Studie ist geeignet, den Zusatznutzen von Blinatumomab valide abzubilden, da sie prospektiv geplant war und den Behandlungseffekt unter unverzerrten Bedingungen abbildet. Aus diesem Grund wird erneut der primäre Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet.

Mortalität

Bei der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil und nahezu eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (medianes Gesamtüberleben: 7,7 Monate, 95 %-Konfidenzintervall [KI] [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]). So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] = 0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; $p = 0,012$). Der Vorteil in der Behandlung mit Blinatumomab im Bezug auf das Sterberisiko wurde auch in der finalen Analyse bestätigt.

Fazit zur Mortalität

Da die Behandlung mit Blinatumomab zu einer wesentlichen Reduktion des Risikos zu Versterben bzw. zu einer moderaten aber dennoch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führte, lässt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab für das Gesamtüberleben ableiten. Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Morbidität

Neben der Mortalität wurde in der Studie TOWER (00103311) die Nutzenkategorie Morbidität untersucht. Erfasst wurde die Morbidität mittels des medizinisch aussagekräftigen Endpunkts EFS. Darüber hinaus wurden der Kombinationsendpunkt komplette Remission (complete remission / complete remission with partial haematologic recovery / complete remission with incomplete hematological recovery, CR / CRh / CRi) und die minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD)-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen erhoben. Insbesondere die MRD-Remission deutet auf ein tiefes Ansprechen der Therapie hin und ist damit ein außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor in der ALL. Des Weiteren wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des European Organization for Research and Treatment

of Cancer quality of life questionnaire – core 30 (EORTC QLQ-C30)- sowie des acute lymphoblastic leukemia symptom scale (ALLSS)-Fragebogens erhoben.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Mittels des Endpunkts EFS konnte eine statistisch signifikante und deutliche Verbesserung der Morbidität gemessen werden. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, wurde unter Blinatumomab nahezu halbiert im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; $p < 0,001$). Dabei war der Anteil der überlebenden und rezidivfreien Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (22,9 % vs. 11,2 %).

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Ziel bei der Therapie der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ist es, eine CR zu erreichen (3, 4). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim Wirksamkeitsendpunkt Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen auch eine CRh und eine CRi miteingeschlossen. Die Abstufungen dieses Endpunkts setzen jeweils eine relevante Reduktion der Blasten ≤ 5 % voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, eine Verminderung der Symptomlast jedoch auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patientinnen und Patienten eine CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Dagegen erreichten nur 24,6 % der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine CR / CRh / CRi. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (relatives Risiko [risk ratio, RR] = 1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Maßgeblich trug die Rate der CR (33,6 % vs. 15,7 %) innerhalb von 2 Behandlungszyklen zu diesem Vorteil bei (RR = 2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$). Der Vorteil von Blinatumomab zeigte sich auch in der Dauer der Remission (Median 7,3 Monate vs. 4,6 Monate). Dies unterstreicht die Nachhaltigkeit einer Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab.

Remission der minimalen Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Eine MRD-Remission war in der Studie TOWER (00103311) definiert als $MRD < 10^{-4}$, gemessen mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) (oder Durchflusszytometrie), eine komplette MRD-Remission als keine nachweisbare MRD mittels quantitativer PCR (oder Durchflusszytometrie).

Innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 29,9 % der Patientinnen und Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR = 2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Darüber hinaus hatten 23,6 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, gegenüber 9,0 % der Patientinnen und Patienten, die mit

einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, sogar eine komplette MRD-Remission (RR = 2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$).

Die hohe MRD-Remissionsrate zeigt das tiefe Ansprechen unter Blinatumomab, das auch klinisch mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten einhergeht.

Symptomatik (Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 - Fragebogen)

Die Betrachtung der Symptome liefert Hinweise auf das Befinden der Patientinnen und Patienten und darauf in welchem Maße Funktionen und Aktivitäten ausgeführt werden können (5). Für die Untersuchung dieses patientenrelevanten Endpunkts wurden die Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und des ALLSS-Fragebogens erhoben. Beide Fragebögen zeigten konsistente Resultate, was die Validität der Ergebnisse untermauert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30-Fragebogen trat bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zur Chemotherapie durchweg seltener und zeitlich verzögert ein. Dies gilt insbesondere für das für Patientinnen und Patienten sehr bedeutsame Symptom Fatigue: hiervon waren unter Blinatumomab über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie betroffen (57,4 % gegenüber 73,4 %); zudem war die Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab signifikant länger (HR: 0,53; 95 %-KI [0,40; 0,71]; $p < 0,001$).

Auch sämtliche weiteren zentralen Symptome – lediglich mit Ausnahme von Insomnie – traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie um ca. 10 – 20 % seltener auf, und es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung: Für Übelkeit und Erbrechen betrug das HR: 0,36; 95 %-KI [0,25; 0,51]; $p < 0,001$), für Schmerz 0,54; 95 %-KI [0,40; 0,73]; $p < 0,001$), für Atemnot 0,59; 95 %-KI [0,39; 0,87]; $p = 0,006$), für Appetitlosigkeit 0,40; 95 %-KI [0,28; 0,56]; $p < 0,001$), für Obstipation 0,48; 95 %-KI [0,33; 0,71]; $p < 0,001$) und für Diarrhö 0,34; 95 %-KI [0,23; 0,49]; $p < 0,001$). Bei Insomnie war zwar eine numerische Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab erkennbar, diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Insgesamt zeigte Blinatumomab somit – mit Ausnahme von Insomnie – bei allen im EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfassten Symptomen eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Verschlechterung im Vergleich zur Chemotherapie.

Der ALLSS-Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung krankheitsspezifischer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit ALL entwickelt. Unter der Behandlung mit Blinatumomab waren über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie von einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtscores um 7,2 Punkte betroffen (41,9 % vs. 59,3 %), und die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war signifikant verlängert:

Im Median betrug die Zeit bis zur Verschlechterung 2,79 Monate unter Blinatumomab vs. 1,15 Monate unter Chemotherapie (HR: 0,51; 95 %-KI: [0,35; 0,72]; $p < 0,001$).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen und dem supportiv dargestellten ALLSS-Fragebogen in ihrer Konsistenz den klinischen Nutzen einer Behandlung mit Blinatumomab hinsichtlich der Reduktion krankheits- und therapieassoziiierter Morbidität.

Fazit zur Morbidität

Die Ergebnisse zum EFS, der CR-Rate, der MRD-Remission sowie der Symptomatik zeigen einen nachhaltigen und deutlichen therapeutischen Nutzen für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL auf. Insbesondere zeigte sich unter der Behandlung mit Blinatumomab eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Zusammenfassend lässt sich daraus für die Nutzenkategorie Morbidität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für den allgemeinen Gesundheitszustand und sämtliche Funktionsskalen ergab sich ein Vorteil für Blinatumomab hinsichtlich der Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. So zeigte Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 40 % (HR: 0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]) für das Eintreten einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands. Auch für die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion ließ sich unter Blinatumomab eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung beobachten. Für die Kategorien soziale Funktion und finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich ein klarer Trend ebenfalls zugunsten von Blinatumomab.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund der deutlichen Verbesserung sowohl des allgemeinen Gesundheitszustands als auch sämtlicher Funktionsskalen, ergibt sich für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für eine Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Sicherheit

Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome, CRS) (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität (häufig sich äußernd als Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit). Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. 2 Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis in Deutschland kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese in der Regel rasch abklingen (6, 7).

Insgesamt traten in der Studie TOWER (00103311) bei 98,5 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, sowie unter einer Chemotherapie bei 99,1 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die in unterschiedlichen Expositionsdauern begründet sind, wurden Ereigniszeitanalysen für Sicherheitsendpunkte durchgeführt, die einen Vergleich des Risikos bezogen auf die jeweiligen UE ermöglichen. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 61,8 % der mit Blinatumomab bzw. 44,0 % der mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum SUE war mit 1,54 Monaten bzw. 1,87 Monaten relativ ausgeglichen, wobei das Risiko für ein SUE nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen war. Schwere UE von Grad 3 der allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) oder höher nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 86,5 % vs. 91,7 %), UE, die zum Therapieabbruch führten (12,4 % vs. 8,3 %) sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (19,1 % vs. 17,4 %) traten in einem vergleichbaren Umfang in beiden Behandlungsarmen auf. Das Risiko für schwere UE war dabei statistisch signifikant reduziert unter der Behandlung mit Blinatumomab (HR: 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,88]; $p = 0,002$; sowohl bei der Betrachtung aller schweren UE als auch unter Ausschluss von Progressionsereignissen). In den anderen Kategorien der Gesamtraten der UE zeigten sich in den Analysen der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) überwiegen insbesondere in der Betrachtung schwerer sowie SUE die Vorteile zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie im Vergleichsarm. Klinisch besonders relevante schwere neurologische Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten in einem vergleichbaren Umfang in beiden Behandlungsarmen auf, während Blinatumomab mit einer im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringeren Inzidenz einer Myelosuppression und der damit verbundenen Komplikation einer Infektion assoziiert war. Ein CRS wurde bei 16,1 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet (vs. 0 % unter Chemotherapie), bei 4,9 % der Patientinnen und Patienten war dies jedoch schwer (CTCAE Grad ≥ 3).

In den Analysen der Zeit bis zum Auftreten der AESI zeigten sich hinsichtlich einer Myelosuppression und damit verbundenen infektiösen Komplikationen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Blinatumomab zeigten sich hingegen in den Analysen der Zeit bis zum Auftreten der AESI, Schwerwiegende Medikationsfehler, Schweres CRS sowie Schwere Infusionsreaktionen. Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. 2 Stunden) kann die Therapie bei Auftreten eines CRS oder einer Infusionsreaktion, die z. T. schwer von einem CRS abgrenzbar ist, frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese Nebenwirkungen in der Regel rasch abklingen (6, 7). Auch eine Hospitalisierung für die ersten 9 Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus trägt zur Risikominimierung eines CRS bei. Medikationsfehler sind

in der täglichen Praxis in Deutschland aufgrund des hohen Erfahrungsschatzes im Umgang mit der Substanz sehr selten.

Das gut verträgliche Sicherheitsprofil von Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie zeigt sich ebenso in der Betrachtung häufiger UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC) und preferred terms (PT): Mit wenigen Ausnahmen zeigten sich bei der Zeit bis zum UE jeglichen Grades statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Blinatumomab: Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab, in der klinischen Praxis in Deutschland, können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden und klingen in der Regel rasch ab (6, 7).

Fazit zur Sicherheit

Zusammenfassend weist Blinatumomab für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die Chemotherapie auf. Dies ergibt sich aus einem reduzierten Risiko für das Auftreten von schweren UE, den überwiegenden Vorteilen von UE von besonderem Interesse und häufigen UE insbesondere schwerer sowie SUE. Daraus ergibt sich in der Nutzenkategorie Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Subgruppen

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]; p = 0,012	Beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b vs. 0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b	HR: 0,55 [0,43; 0,71]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Rate der CR / CRh / CRi ^c	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,56 [0,40; 0,78]</i>	
Rate der CR ^c	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,71]</i>	
MRD-Remissionsrate ^c	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47 [0,30; 0,75]</i>	
Komplette MRD- Remissionsrate ^c	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,38 [0,21; 0,68]</i>	
Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30			
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]; p < 0,001	
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001	
Atemnot	n. b. [n. b.; n. b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n. b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; p = 0,006	
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]; p = 0,150	
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]; p < 0,001	
Obstipation	n. b. [5,0; n. b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n. b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]; p < 0,001	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n. b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]; p < 0,001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30			
Allgemeiner Gesund- heitszustand	8,1 Monate [2,8; n. b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,003	Geringer Zusatznutzen
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,015	
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]; p < 0,001	
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n. b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n. b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]; p = 0,020	
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]; p = 0,006	
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]; p = 0,210	
Sicherheit			
UE	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	Geringer Zusatznutzen
SUE	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,06 [0,76; 1,47]; p = 0,747	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,07 [0,51; 2,26]; p = 0,857	
UE, die zum Tod führten	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,77 [0,45; 1,31]; p = 0,329	
UE ohne Progressionsereignisse	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	
SUE ohne Progressionsereignisse	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,05 [0,76; 1,47]; p = 0,763	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapie- abbruch der Studien- medikation führten ohne Progressionsereignisse	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,48; 2,18]; p = 0,941	
<i>SUE von besonderem Interesse^e</i>			
Infektionen	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zytopenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,47 [0,26; 0,87]; p = 0,014	
Neutropenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,45 [0,23; 0,87]; p = 0,015	
Medikationsfehler	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3) von besonderem Interesse^e</i>			
Zytokinfreisetzungs- Syndrom	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	Beträchtlicher Zusatznutzen
Infusionsreaktionen	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 6,70 [0,89; 50,66]; p = 0,033	
Infektionen	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	
Zytopenie	2,07 Monate [1,08; 3,11] vs. 0,26 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	
Neutropenie	4,95 Monate [3,87; n. b.] vs. 0,43 Monate [0,30; 0,95]	HR: 0,40 [0,28; 0,55]; p < 0,001	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
<i>SUE nach SOC und PT</i>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,54 [0,29; 0,98]; p = 0,040	Geringer Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Gesamt (SOC)	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT</i>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Gesamt (SOC)	1,31 Monate [0,75; 2,20] vs. 0,30 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,60 [0,45; 0,80]; p < 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Febrile Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [1,77; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,74]; p < 0,001	
Anämie	n. b. [11,90; n. b.] vs. n. b. [1,93; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,75]; p < 0,001	
Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,38 [0,23; 0,63]; p < 0,001	
Thrombozytopenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,79]; p = 0,003	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Gesamt (SOC)	n. b. [11,80; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,13; 0,59]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			
Gesamt (SOC)	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Pneumonie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,71]; p = 0,004	
Bakteriämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,11 [0,02; 0,54]; p = 0,001	
<i>Untersuchungen</i>			
Thrombozytenzahl vermindert	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,30 [0,13; 0,68]; p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,11; 0,68]; p = 0,003	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,82]; p = 0,005	Erheblicher Zusatznutzen
Hypokaliämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,70]; p = 0,004	
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (alloHSZT) (ja vs. nein). b: Innerhalb von 2 Behandlungszyklen c: Entsprechend der Empfehlung der EMA (8) wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von 1 Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar. d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 (5) wurde der Effektschätzer RR invertiert. e: Aufgeführt werden sämtliche schwerwiegende und schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied bezüglich stratifiziertem Log-Rank-Test.			

Blinatumomab war im Jahr 2015 der erste innovative Wirkstoff für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, der in den letzten 2 Dekaden zugelassen wurde. Vor der Markteinführung von Blinatumomab im Dezember 2015 konnten Patientinnen und Patienten mit r/r ALL lediglich mit intensiven, hochtoxischen Salvage-Chemotherapieregimen oder häufig auch nur palliativ behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung. Zu den neueren Therapieoptionen für r/r B-Vorläufer-ALL gehören eine Immuntherapie mit dem CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin und chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (chimeric antigen-receptor T-cells, CAR-T) (Tisagenlecleucel für junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren, Brexucabtagen autoleucel und Obecabtagene autoleucel für erwachsene Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren). Angesichts heterogener Vortherapien, des individuellen Allgemeinzustands und substanzspezifischer Toxizitäten ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein breites Spektrum wirksamer Behandlungsoptionen erforderlich. Blinatumomab wurde 2015 zu einem wesentlichen Bestandteil dieses Spektrums für eine schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

Für Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL zeigten die Ergebnisse der Studie TOWER (00103311) deutliche Vorteile für Blinatumomab in der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

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

- Nahezu Verdoppelung des medianen Überlebens unter Blinatumomab (medianes Gesamtüberleben: 7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Nahezu Halbierung des Risikos unter Blinatumomab, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben (EFS: HR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; $p < 0,001$).
- Hohe komplette Remissionsrate (CR / CRh / CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter Chemotherapie) und damit Linderung bzw. Verschwinden krankheitsspezifischer Symptome.
- Hohe MRD-Remissionsrate unter Blinatumomab und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast (29,9 % vs. 14,2 % unter Chemotherapie), sowie hohe komplette MRD-Remissionsrate (23,6 % vs. 9,0 %).
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit der TOWER-Studie erstmalig in einer Phase-III-Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurde.
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf. Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungsstudie.
- Wichtige, klinisch relevante UE von mindestens Grad 3 CTCAE (beispielsweise Zytopenien, Neutropenien oder Infektionen) traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf. Die Therapie mit Blinatumomab war mit einer im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringeren Inzidenz einer Myelosuppression und der damit verbundenen Komplikation einer Infektion assoziiert; gerade klinisch besonders relevante und gefürchtete schwere Infektionen waren unter Blinatumomab um fast 20 % seltener.
- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 12 der 101 Zentren und 41 der insgesamt 405 (10,1 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Studie TOWER stammen aus Deutschland.

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL als **beträchtlich** einzustufen.

4.2 Methodik

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

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

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Zell-Vorläufer-ALL) (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie (*Studientypen*) im Vergleich zu einer

Chemotherapie im Vergleichsarm (*Vergleichstherapie*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 A zur Neubewertung von Blinatumomab wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der ZVT dargestellt. Die ZVT ist eine individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen ± Anthrazyklin oder HiDAC-basierten Regimen oder HDMTX-basierten Regimen oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 A). Mit der Zulassungsstudie TOWER (00103311) liegt eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie vor.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden näher beschrieben.

Patientenpopulation

Blinatumomab wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL (7).

Intervention

Erwachsene mit r/r B-Vorläufer-ALL sollten 2 Behandlungszyklen erhalten, die jeweils eine Dauerinfusion über 28 Tage umfassen. Beide Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall getrennt (7).

Patienten, die eine CR / CRh nach 2 Behandlungszyklen erreicht haben, können auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung bis zu 3 weitere Zyklen Blinatumomab als Konsolidierungstherapie erhalten.

Die empfohlene tägliche Dosis Blinatumomab beträgt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr an den Tagen 1 bis 7 des ersten Zyklus eine Festdosis von 9 µg/Tag und an den Tagen 8 bis 28 des ersten Zyklus 28 µg/Tag. In nachfolgenden Zyklen werden an den Tagen 1 bis 28 jeweils 28 µg/Tag als Dauerinfusion gegeben (7).

Vergleichstherapie (ZVT)

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

- Blinatumomab
- oder
- CAR-T-Zelltherapie (Tisagenlecleucel für junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren oder Brexucabtagen autoleucel ab einem Alter von 26 Jahren)
- oder
- Inotuzumab ozogamicin

oder

- individualisierte Polychemotherapie (unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen ± Anthrazyklin oder HiDAC-basierten Regimen oder HDMTX-basierten Regimen oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen)

Für das vorliegende Dossier wird zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab eine individualisierte Polychemotherapie mit FLAG-basierten Regimen ± Anthrazyklin oder HiDAC-basierten Regimen oder HDMTX-basierten Regimen oder Clofarabin oder Clofarabin-basierten Regimen) als ZVT herangezogen.

Endpunkte

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

- Mortalität:
- Morbidität:
 - EFS
 - CR, CRh, CRi
 - MRD-Remission
 - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

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

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene mit Ph-CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	A1	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (7)
Intervention	E2	Blinatumomab 9 µg/Tag bzw. 28 µg/Tag	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (7)
Vergleichstherapie	E3	Blinatumomab oder Chimäre Antigenrezeptor T-Zellen-Therapie ^a oder Inotuzumab ozogamicin oder Individualisierte Polychemotherapie ^b	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	A4	Endpunkte, die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignet sind	Nutzendimensionen gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (9)
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 (9)
Publikationstyp	E6	Vollpublikation (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	A6	• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikation bereits publizierter Daten • Konferenz-Abstract oder -Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Publikations-sprache	E7	Deutsch und / oder Englisch	A7	Publikation in anderer Sprache	–
a: Tisagenlecleucel für junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren oder Brexucabtagen autoleucel ab einem Alter von 26 Jahren b: Unter Auswahl von FLAG-basierten Regimen (Fludarabin, Cytarabin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten) oder Hochdosis-Cytarabin (high-dose intermittent Cytarabin [ARA-C], HiDAC)-basierte Regime [Cytarabin ± Anthrazyklin, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Präparaten] oder Hochdosis-Methotrexat-basierte Regime (Methotrexat in Kombination mit anderen Präparaten) oder Clofarabin oder Clofarabin-basierte Regime					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt

4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

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

Alle Datenbanken wurden über die Suchoberfläche Ovid abgefragt.

Die Suchstrategien wurden hinsichtlich des Studientyps auf RCT eingeschränkt (10). 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 Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) am

17.03.2026 durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln und mit angepassten Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche über das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) wurde am 20.03.2026 durchgeführt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Für die Studie TOWER (00103311) liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem SAP, dem CSR sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor.

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu der Studie TOWER (NCT02013167) wurde am 20.03.2026 auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) durchgeführt.

Die Studie TOWER (00103311) wurde in den folgenden Verfahren als ausgeschlossene Studie referenziert und nicht näher beschrieben:

- Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429
- Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529
- Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530
- Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610
- Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1177
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179

Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die Bewertung der identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA zunächst auf Basis von Titel bzw. Abstract und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. 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.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden bewertungsrelevante Studiencharakteristika der Studie TOWER (00103311) aus dem Studienprotokoll, SAP und CSR extrahiert und diese hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials bewertet.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste ist für jede Studie separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

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.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation der Studie TOWER (00103311) wird anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie TOWER (00103311) zu Baseline

Charakteristika	Ausprägungen in Studie TOWER (00103311)
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Altersgruppen	• < 35 Jahre • 35 bis 54 Jahre • 55 bis 64 Jahre • ≥ 65 Jahre
Alter	• In Jahren
Geografische Region	• Europa • Vereinigte Staaten von Amerika • Restliche Welt
Ethnie	• Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen • Asiatisch • Schwarze / Afroamerikaner • Gemischte Ethnie • Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner • Andere • Weiß
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>	
Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien)	• Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie 1 • Erstes Rezidiv nach einer 1. Remissionsdauer von unter 12 Monaten

Charakteristika	Ausprägungen in Studie TOWER (00103311)
	• 2. oder höheres Rezidiv • Rezidiv nach einer alloHSZT • Keine der Kriterien zutreffend
Vorherige alloHSZT	• ja • nein • unbekannt
Anzahl der vorherigen Salvage-Therapien	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)	• 0 • 1 • 2 • > 2 • unbekannt
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors	• $\leq 5 \%$ • $> 5 \%$ bis $< 10 \%$ • 10% bis $< 50 \%$ • $\geq 50 \%$ • unbekannt
Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > das 3-fache der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range, ULN)	• ja • nein • unbekannt
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl	In $10^9/l$
Ausgangswert der absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC)	In $10^9/l$
Ausgangswert der Thrombozyten	In $10^9/l$
Ausgangswert des Hämoglobins	In g/l

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die patientenrelevanten Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie TOWER (00103311) sind in Tabelle 4-4 nach Kategorien zusammengefasst (11). Die Validität, Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Studie TOWER (00103311)

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie TOWER (00103311)
Mortalität	Gesamtüberleben
Morbidität	EFS, Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen, MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen
Symptomatik	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ C30), ALLSS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30
Sicherheitsrelevante Endpunkte	Sicherheitsrelevante Endpunkte
Quelle: (11)	

Mortalität

Patientenrelevanz

Zur Darstellung der Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen. Dieser ermöglicht eine direkte Bewertung des Überlebens der Patientinnen und Patienten und ist gemäß AM-NutzenV patientenrelevant (12).

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben wurde als der primäre Endpunkt in der Studie TOWER (00103311) definiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben beschreibt den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Die Beobachtung der Patientinnen und Patienten fand ab dem ersten Tag kontinuierlich statt. Zusätzlich wurde in der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung ca. alle 3 Monate das Gesamtüberleben erhoben; wenn die Patientin / der Patient nicht persönlich erschien, auch durch einen telefonischen Kontakt.

Validität

Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen Data monitoring committee (DMC) geprüft. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

Morbidität

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgend ist die Morbidität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (5).

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte EFS, CR / CRh / CRi, MRD-Remission und Symptomatik zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Ereignisfreies Überleben (EFS)***Patientenrelevanz***

Die Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ist unbehandelt mit einem schnellen Krankheitsfortschreiten, einem raschen Verlust an Lebensqualität und einem kurzen Überleben verbunden (13-16). Trotz der Schwere der Erkrankung ist der Therapieanspruch kurativ. Das Ziel der Rezidivtherapie ist zunächst das Erreichen einer CR, gefolgt von einer Stammzelltransplantation, sofern die Patientinnen und Patienten individuell dafür geeignet sind (4). Die Therapie mit Blinatumomab und eine eventuell darauf folgende alloHSZT stellt somit einen kurativen Behandlungsansatz dar.

Das Auftreten eines Ereignisses beispielsweise in Form eines Rezidivs verschlechtert die Prognose: Das mediane Überleben unter Chemotherapie beträgt nur wenige Monate und nur etwa jeder fünfte Patient bzw. Patientin überlebt langfristig (17, 18). Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose nochmals signifikant (19). Dies bedeutet ein Scheitern des Therapieansatzes und stellt für die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Therapiesituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da in nachfolgenden Therapielinien eine Kuration weniger wahrscheinlich ist.

Operationalisierung

Das EFS definiert sich in der Studie TOWER (00103311) über den Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi, oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die eine CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen nicht erreichten, wurden mit einem Versagen der Behandlung gewertet und somit einem EFS von einem Tag zugeordnet.

Patientinnen und Patienten, bei denen während der Behandlung ein isoliertes Rezidiv im zentralen Nervensystem (ZNS) auftrat und die nicht die Kriterien für ein Ereignis gemäß dem oben definierten Absatz erfüllten, durften die Behandlung fortsetzen und zusätzlich zur systemisch vorgeschriebenen Therapie eine auf das ZNS ausgerichtete Therapie erhalten. Dennoch wurde ein isoliertes ZNS-Rezidiv als ein Ereignis gewertet.

Blutwerte zur Überwachung der CR wurden in der Screeningphase, an Tag 1, Tag 2, Tag 8 und an Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase erhoben.

Validität

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

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)***Patientenrelevanz***

Die 3 Endpunkte Rate der CR oder CRh oder CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen sind relevante Endpunkte und das Hauptziel beim Management von Rezidivpatientinnen und -patienten (4, 15, 20). Die Therapie der ALL ist kurativ ausgerichtet und zielt auf das Erreichen einer CR ab (4). Eine hohe Rate der CR oder CRh oder CRi durch den therapeutischen Effekt von Blinatumomab geht einher mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientin / des Patienten. Diese Verbesserung des Gesundheitszustands resultiert aus einer Normalisierung der Blutwerte und kann mit einem Rückgang klinischer Symptome einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL-Erkrankung verknüpft werden. Bei einer retrospektiven Analyse erwachsener Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL (B-ALL) konnte die Assoziation einer CR oder einer kompletten Remission mit unvollständiger Thrombozytenerholung (complete response without platelet recovery, CRp) mit einer deutlichen Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens gezeigt werden (20). Damit sind dies patientenrelevante Endpunkte.

Verswinden der krankheitsbedingten Symptome

Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL leiden aufgrund einer zunehmenden Insuffizienz der Hämatopoese und der Verdrängung des normalen blutbildenden Knochenmarks durch leukämische Blasten beispielsweise unter Blutungen infolge von Thrombozytopenie, Beschwerden aufgrund einer Anämie durch den Mangel an roten Blutkörperchen und erhöhter Infektanfälligkeit durch eine Granulozytopenie (4, 21). Als Kriterien einer CR gelten gemäß der ALL-Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Absenkung der Zahl der Leukämiezellen (Blasten) unter 5 % im Knochenmark ohne Nachweis von peripheren Blasten und eine Normalisierung des peripheren Blutbildes, sowie keine Hinweise auf eine ALL-Erkrankung (3). Wenn nur eine partielle Erholung des peripheren Blutbildes eintritt (Thrombozyten > 50.000 pro µl und Granulozyten > 500 pro µl), jedoch die Zahl der Blasten im Knochenmark unter 5 % fällt, ist dies definiert als eine CRh. Bei einer unvollständigen Wiederherstellung des peripheren Blutbildes mit einem Anteil an Blasten unter 5 % (CRi), erreichen die Thrombozyten oder Neutrophilen nicht den Normbereich (Thrombozyten < 100.000 pro µl oder Granulozyten < 1.000 pro µl). Allen 3 Remissionskriterien (CR / CRh / CRi) gemein ist die klinisch relevante Reduktion der Blasten ≤ 5 % (22, 23). Da sich bei intensiv chemotherapeutisch vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, haben eine CRh und CRi einen zur CR vergleichbaren klinischen Stellenwert. Eine CRh oder CRi gehen ebenso wie eine CR in der Regel mit einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands einher, da dem morphologisch fassbaren Rückgang der Erkrankung (Verschwinden der Blasten im Knochenmark, Regeneration des peripheren Bluts)

ein Abnehmen der Fatigue-Symptome, Verbesserung des Allgemeinbefindens durch stabilisierte Blutwerte, geringere Infektanfälligkeit, aber auch insbesondere die Zunahme an Lebensqualität folgt. Des Weiteren ist es für Patientinnen und Patienten möglich, nach dem Erzielen einer CRh oder CRi eine CR zu erreichen.

Prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), des NCCN und der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) ist die CR das Ziel einer Therapie bei der ALL. Das Erreichen einer CR (bzw. CRh oder CRi) ist ein positiver prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben (3, 4, 24-27). Folglich hat die CR neben einem hohen prognostischen Wert auch eine direkte Auswirkung auf die Therapieentscheidung (4, 28). Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für die Patientin / den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation Leukämie zudem vom G-BA bestätigt (29-31).

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

Operationalisierung

Die Rate der CR / CRh / CRi stellt einen kombinierten Endpunkt dar und beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine CR oder CRh oder CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht haben. Der Endpunkt wurde anhand der folgenden Kriterien definiert:

CR:

- $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (μl) und
 - Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) > 1.000 pro μl

CRh:

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

CRi:

- $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark
- Kein Nachweis einer Erkrankung
- Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten > 100.000 pro μl oder
 - ANC > 1.000 pro μl

Allen 3 Kriterien gemein ist die klinisch relevante Reduktion der Blastenanzahl $\leq 5\%$. Patientinnen und Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden einer CRh zugeordnet. Patientinnen und Patienten, die sowohl die Kriterien für CRi als auch für ein blastenfreies Knochenmark erfüllten, wurden einer CRi zugeordnet. Damit Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der CR vermieden werden konnten, wurden für die Analyse des Endpunkts Rate der CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen nur die Patientinnen und Patienten unter Ausschluss der CRh berücksichtigt.

Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den revised response criteria for malignant lymphoma (32) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt.

Zur Bestimmung einer CR wurden die Blutwerte in der Screeningphase, an Tag 1, Tag 2, Tag 8 und Tag 15 sowie am Ende des Zyklus und in der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsphase durch das Studienzentrum erhoben. Die Knochenmarksentnahme fand in der Screeningphase, am Ende des Zyklus und bei der Sicherheits- sowie der Langzeit-Nachbeobachtungsuntersuchung statt.

Validität

Die Definition dieses Endpunkts entspricht den aktuell geltenden Leitlinien (3, 4) und basiert auf hämatologischen Auswertungen des Knochenmarks und des peripheren Blutbildes. Gemäß der aktuellen deutschen ALL-Leitlinie ist das zentrale Therapieziel bei rezidivierter ALL das Erreichen einer CR, gefolgt von einer alloHSZT – sofern die individuelle Eignung hierfür vorliegt und ein Spender verfügbar ist. Die CR stellt in der Regel die Voraussetzung für eine alloHSZT und ist meist unabdingbar für die Durchführung der kurativ intendierten Transplantation (4). Die Akzeptanz der kompletten Remission als primären Endpunkt in der Zulassungsstudie MT103-211 durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA und Food and Drug Administration [FDA]) bestätigt deren Patientenrelevanz. In der Nutzenbewertung von Blinatumomab durch den G-BA wird eine CR als wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung gesehen (33). Wie wesentlich die CR für das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten ist, wird darüber hinaus auch durch eine retrospektive Analyse der deutschen ALL-Studiengruppe GMALL bei insgesamt 224 Patientinnen und Patienten mit Erstrezidiv einer Ph- B-Vorläufer-ALL verdeutlicht. Bei Patientinnen und Patienten, die eine CR im Rahmen der ersten Salvage-Therapie erreicht

hatten, betrug das Überleben nach 3 Jahren 47 % (medianes Gesamtüberleben 33,3 Monate), während es ohne CR lediglich 13 % (medianes Gesamtüberleben 5,8 Monate) betrug ($p < 0,0001$). Bei Betroffenen, die nach erster Salvage ein Therapieversagen erlitten hatten, betrug die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate nach CR in zweiter Salvage 35 % (medianes Gesamtüberleben 14,2 Monate), verglichen mit 8 % (medianes Gesamtüberleben 6,6 Monate) bei persistierendem Therapieversagen ($p < 0,001$) (15). Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine retrospektive Analyse von 463 Patientinnen und Patienten mit Ph- r/r B-Vorläufer-ALL, die am MD Anderson Cancer Center behandelt wurden (20): Das mediane Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten mit CR oder CRp betrug 14,7 Monate, während dieses bei Patientinnen und Patienten ohne CR nur bei 4,7 Monaten lag.

Die Auswertung extramedullärer Läsionen wurden nach den revised response criteria for malignant lymphoma (32) bewertet. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Alle hämatologischen Untersuchungen des Knochenmarks wurden in einem Referenzlabor überprüft. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

MRD-Remission

Patientenrelevanz

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist SoC und fester Bestandteil in der Therapie der ALL (3, 4, 34-36). Die Absenkung der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von mindestens 10^{-4} ist definiert als negativer MRD-Status – eine molekulare Remission (37).

Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zur CR sensitiver und ermöglicht den Nachweis von einer Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen. Die MRD-Remission ist laut aktuellen Leitlinien zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (3, 38), gehört damit zu den Standardresponsekriterien und wird zur verfeinerten Definition des Therapieansprechens herangezogen (3, 4). Die herausragende prognostische Bedeutung des MRD-Status wird in zahlreichen Veröffentlichungen zu Studien der GMALL und weiterer Studiengruppen unterstrichen, in denen verschiedene Patientengruppen berücksichtigt wurden, u. a. Erwachsene mit Ph- oder Ph+ r/r B-Vorläufer-ALL, Patientinnen und Patienten mit Ph- B-Vorläufer-ALL von 15 bis 60 Jahren, Patientinnen und Patienten bis 30 Jahren mit B-Vorläufer-ALL oder andere Patientengruppen mit verschiedenen Formen der ALL (28, 35, 39-45). Insbesondere wird in den genannten Studien die in der hier vorliegenden Studie TOWER (00103311) betrachtete Patientenpopulation abgedeckt, womit von einer Übertragbarkeit der Patientenrelevanz der MRD-Remission ausgegangen werden kann.

Eine MRD-Negativität spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch die Reduktion des Blastenanteils unter ein definiertes Level, folglich einer Normalisierung des peripheren Blutbildes bzw. der hämatopoetischen Insuffizienz, wider (4). Die MRD-Remission kann gleichbedeutend als ein tieferes Ansprechen der Therapie bezeichnet werden. Damit

kommt es zu einer Abnahme von krankheitsspezifischen Symptomen (4, 46, 47) wie Fatigue und einer erhöhten Infektanfälligkeit. Eine MRD-Remission geht daher mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität (48) einher und wird mit einer Verlängerung der Lebensdauer (41, 45, 49, 50) assoziiert.

So konnten Gökbüget et al. bestätigen, dass Patientinnen und Patienten mit einer MRD-Remission (MRD-Negativität; auch als molekulare CR bezeichnet) nach initialer Konsolidierungstherapie (Woche 16) eine signifikant höhere, nahezu verdoppelte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten (80 % vs. 42 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit molekularem Versagen (28). Auch in einer retrospektiven europäischen Multicenterstudie mit 272 Patientinnen und Patienten mit Ph- B-ALL in erster Remission wurde gezeigt, dass das Ausmaß der MRD ein starker prognostischer Marker für das Rezidivrisiko und Überleben ist. Das rezidivfreie Überleben (relapse-free survival, RFS), die Remissionsdauer und das Gesamtüberleben war bei MRD-positiver ALL relativ kurz – insbesondere bei höheren MRD-Werten. Je niedriger der MRD-Level war, desto länger waren Remissionsdauer, RFS und Gesamtüberleben. Des Weiteren zeigte eine retrospektive Studie mit 162 Patientinnen und Patienten bei r/r ALL, dass eine MRD-Positivität vor alloHSZT in zweiter oder späterer Remission mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko sowie einer deutlich schlechteren progressionsfreien und Gesamtüberlebensrate verbunden ist (51). Während MRD-negative Patientinnen und Patienten ein 3-Jahres-Überleben von 50 % erreichten, lag dieses bei MRD-positiven nur bei 23 %. Die Ergebnisse unterstreichen die prognostische Bedeutung des MRD-Status auch bei rezidivierter ALL und betonen die Notwendigkeit, vor einer Transplantation gezielt eine tiefe molekulare Remission anzustreben, etwa durch den Einsatz immuntherapeutischer Ansätze wie Blinatumomab. Schließlich belegt die systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Bassan et al. (2019) eindeutig, dass der MRD-Status ein starker und konsistenter prognostischer Marker ist (52). Die Auswertung von 23 Studien mit fast 6.000 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-Vorläufer-ALL ergab, dass eine MRD-Negativität mit signifikant verbessertem RFS (HR 2,34) und Gesamtüberleben (HR 2,19) assoziiert war. Dieser Zusammenhang galt unabhängig von Krankheitsstadium, Ph-Chromosom-Status, Therapietyp, Zeitpunkten der MRD-Messung und Sensitivität der Methode. Damit liefert die Arbeit eine breite Evidenzbasis für die prognostische Bedeutung des MRD-Status bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit B-ALL.

Sowohl die MRD-Remissionsrate, als auch die komplette MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen stellen patientenrelevante Endpunkte dar, da der Rückgang der MRD das Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt und damit zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientin / des Patienten führt.

Operationalisierung

MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen

Die MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als 1 Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status

(molekulare Remission) definiert. Die Bestimmung der MRD-Remissionsrate wurde mithilfe einer PCR oder einer Durchflusszytometrie durchgeführt.

Proben der Knochenmarksentnahme in der Screeningphase und am Ende des ersten und zweiten Behandlungszyklus wurden in einem Zentrallabor untersucht. Wenn es bis zum Ende des letzten Induktions- und Konsolidierungszyklus nicht zu einem Rückfall kam, wurde eine Knochenmarksentnahme alle 3 Monate bis zu einem Rückfall durchgeführt.

Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen

Der Endpunkt wird im vorliegenden Dossier als unterstützender Endpunkt zur MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen dargestellt. Die komplette MRD-Remission wird durch keine nachweisbaren leukämischen Zellen definiert. Dieser unterstützende Endpunkt erfasst somit eine noch strengere Definition der MRD-Remissionsrate ohne Nachweis eines leukämischen Blasten im Knochenmark.

Validität

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der GMALL und den Leitlinien der DGHO und NCCN durch die PCR oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (3, 4). Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

Symptomatik

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Symptomatik wurde in der Studie TOWER (00103311) mithilfe des EORTC QLQ-C30 und mithilfe der ALLSS erhoben. Die Symptomatik ist unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten (31, 53-55).

Operationalisierung

Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Responderanalyse)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie 8 Symptomskalen ableiten. Für den Endpunkt Morbidität werden die folgenden Symptomskalen berücksichtigt:

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

Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden mittels Score-Punkten bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patientin / des Patienten und Eintreten einer Erhöhung des Scores um 10 Punkte.

Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen (Responderanalyse)

Der ALLSS-Fragebogen ist ein ALL-spezifischer Fragebogen und besteht aus 12 Einzelfragen, die zu 9 Skalen abgeleitet werden. Für den Endpunkt Morbidität werden der ALLSS-Gesamtscore (Summe der Einzelwertungen) und die folgenden 12 Symptomskalen berücksichtigt:

- Fatigue (Müdigkeit)
- Fatigue (Schwäche)
- Blutungen
- Hämatome
- Gelenk- oder Knochenschmerzen
- Fieber
- Infektanfälligkeit
- Appetitlosigkeit
- Nachtschweiß
- Geschwollene Lymphknoten
- Juckreiz
- Atemnot

Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden ebenfalls mittels Score-Punkten bewertet: 0 = überhaupt nicht / nie, 1 = wenig / selten, 2 = moderat / manchmal, 3 = mäßig / oft,

4 = sehr / immer. Der Gesamtscore wurde abgeleitet aus der Summe der 12 Einzelscores und kann jeden ganzzahligen Wert von 0 bis 48 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt.

Hinsichtlich der einzelnen Symptomskalen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung des Patienten bzw. der Patientin und Eintreten einer Abnahme des Scores in mindestens einer Kategorie, einhergehend mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik.

Hinsichtlich des Gesamtscore beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung des Patienten und der ALLSS-Response, definiert als Abnahme des ALLSS-Gesamtscores um mindestens 7,2 Punkte (15 % der Skalenbreite).

Die Erhebung der Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30- und des ALLSS-Fragebogens fand im ersten Zyklus jeweils an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) statt. In den darauffolgenden Zyklen 2 bis 5 wurde der Fragebogen an Tag 1, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) ausgefüllt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Die Patientin / der Patient beantwortete den Fragebogen vor den klinischen Untersuchungen oder bevor er mit Blinatumomab oder einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurde. Patientinnen und Patienten, die den Fragebogen in den erhältlichen Sprachen nicht lesen konnten, wurden von der Erhebung befreit.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Full Analysis Set (FAS), die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten 2 Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten. Die Rücklaufquoten wurden für den jeweiligen Behandlungsarm und die jeweiligen Symptomskalen detailliert berechnet.

Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist eines der leistungsfähigsten und am häufigsten verwendeten Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität bei Krebspatientinnen und -patienten. Die Validität des EORTC QLQ-C30 ist in Nutzenbewertungsverfahren auf Basis des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG) anerkannt und fußt auf einer umfassenden Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität des Fragebogens (53, 56-59). Ein Schwellenwert von mindestens 10 Punkten gilt beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen als klinisch relevant (so genannte „minimal important difference“, MID) (60-63) und wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (53, 64) und in klinischen Studien herangezogen (65, 66). Zusätzlich wurden mithilfe des ALLSS die ALL-spezifischen Symptome als explorativer Endpunkt in der Studie TOWER (00103311) erfasst. Die Ergebnisse werden supportiv zu den Ergebnissen aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogens interpretiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenrelevanz

Dem IQWiG folgend ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine direkt patientenrelevante Zielgröße für die Progression der Erkrankung (5). Lebensqualität wurde in der Studie TOWER (00103311) mittels des vorab beschriebenen EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Operationalisierung

Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (Responderanalyse)

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie 8 Symptomskalen ableiten. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde der allgemeine Gesundheitszustand und die folgenden 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens herangezogen:

- Körperliche Funktion
- Kognitive Funktion
- Emotionale Funktion
- Soziale Funktion
- Rollenfunktion
- Finanzielle Schwierigkeiten (wird im Folgenden nicht weiter dargestellt)

Die Antworten zum allgemeinen Gesundheitszustand wurden von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet skaliert. Die Antworten zu den Funktionsskalen wurden mittels Score-Punkte bewertet: 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr. Die Scores wurden für die Analyse von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Wert einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand darstellt.

Der Endpunkt beschreibt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patientinnen und Patienten und Eintreten einer Reduktion des Scores um 10 Punkte, einhergehend mit einer klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens fand im ersten Zyklus jeweils an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) statt; in den darauffolgenden Zyklen 2 bis 5 wurde der Fragebogen an Tag 1, Tag 15 und am Ende des Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) ausgefüllt. Zusätzlich wurde der Fragebogen bei der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben. Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem gleichen Fragebogen wie zur Symptomerhebung abgedeckt. Der Fragebogen wurde vor den klinischen Untersuchungen oder vor der Behandlung mit Blinatumomab oder

einer Chemotherapie im Vergleichsarm ausgefüllt. Patientinnen und Patienten, die den Fragebogen in den erhältlichen Sprachen nicht lesen konnten, wurden von der Erhebung befreit.

Die Rücklaufquoten wurden definiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten innerhalb der ersten 2 Zyklen ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten. Die Rücklaufquoten wurden für den jeweiligen Behandlungsarm und den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die jeweiligen Funktions-skalen detailliert berechnet.

Validität

Wie bereits unter dem Endpunkt Morbidität erörtert wurde, ist der EORTC QLQ-C30-Fragebogen als validiertes Messinstrument zur Messung der Lebensqualität bei Krebspatientinnen und -patienten durch den G-BA anerkannt (53, 56-58) und ist somit als valide zu betrachten. Die MID von 10 Punkten zur Berechnung von Responderanalysen wurde spezifisch für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 abgeleitet (5, 60, 63, 67) und in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (31, 53, 64) sowie in klinischen Studien herangezogen (65, 66).

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Patientenrelevanz

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten und sind gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (9, 12).

Operationalisierung

Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 eingruppiert und mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Wörterbuch Version 18.1 kodiert. UE wurden definiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung oder der Sicherheitsnachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) aufgetreten sind. Es wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis betrachtet.

Folgende Gesamtraten wurden berichtet:

- UE
- SUE
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten
- UE, die zum Tod führten
- UE ohne Progressionsereignisse
- SUE ohne Progressionsereignisse
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse

Hinzu kamen häufige UE nach SOC und PT nach MedDRA, UE von besonderem Interesse sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, getrennt nach SOC und PT.

Validität

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 eingruppiert. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen. Insgesamt werden sicherheitsrelevante Endpunkte als valide betrachtet (68, 69).

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

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.

Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren 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.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich um eine identifizierte RCT handelt (11). Die Voraussetzungen für eine Meta-Analyse sind mit der erhobenen Studie nicht gegeben.

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.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse, d. h. dass sich das Ergebnis durch das Einbeziehen weiterer Informationen bzw. Studien nicht wesentlich verändern würde, wurden in der Studie TOWER (00103311) Sensitivitätsanalysen durchgeführt (11). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die folgenden Endpunkte berücksichtigt:

- **Komplette Remission (CR / CRh / CRi)**
 - Bei Patientinnen und Patienten im FAS, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patientinnen und Patienten im FAS mit vorhandenen post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen innerhalb von 12 Wochen.
 - Bei Patientinnen und Patienten im FAS anhand der Werte der Stratifizierungsfaktoren (vgl. Tabelle 4-27) gemäß case report form (CRF).
- **MRD-Remission**
 - Bei Patientinnen und Patienten im FAS, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten haben.
 - Bei Patientinnen und Patienten im FAS mit vorhandenen Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region

Des Weiteren als Maß der Krankheitsschwere:

- Vorherige Salvage-Therapie
- Anzahl an Salvage-Therapien
- Vorherige alloHSZT
- Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)

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

Tabelle 4-5: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogene Subgruppenvariablen

Subgruppenvariablen	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter 1	< 35 Jahre vs. $\geq$ 35 Jahre
Alter 2	< 35 Jahre vs. 35-54 Jahre vs. 55-64 Jahre vs. $\geq$ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich vs. weiblich
Ethnie	Weiß vs. andere ^a
Region	Vereinigte Staaten vs. Europa vs. restliche Welt
Vorherige Salvage-Therapie	ja vs. nein
Anzahl an Salvage-Therapien	0 vs. 1 vs. $\geq$ 2
Vorherige alloHSZT	ja vs. nein
Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)	< 50 % vs. $\geq$ 50 %
a: Im SAP war eine datenabhängige Einteilung präspezifiziert.	

Für die Berechnung der Subgruppenanalysen wird der Kategorisierung des SAP gefolgt. Eine Ausnahme stellt die Kategorisierung der Subgruppe Ethnie dar.

Gemäß SAP sollten Ethnien mit einem Anteil von weniger als 5 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einer Subgruppenkategorie zusammengeführt werden. Um aussagekräftige Subgruppenanalysen zu ermöglichen, wird die Kategorie der asiatischen Patientinnen und Patienten, welche 6,9 % der Studienpopulation ausmachen, zu dieser gepoolten Kategorie hinzugefügt, die alle Ethnien mit einem Anteil von weniger als 5 % an der Studienpopulation einschließt. Damit ergeben sich die beiden Subgruppenkategorien Weiß (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: Weiß) und Andere (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen; asiatisch; Schwarze / Afroamerikaner; gemischte Ethnie; Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner; andere) (vgl. Tabelle 4-13).

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppenkategorie in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten sowie Ereigniszeitanalysen zudem in mindestens einer Subgruppenkategorie mindestens 10 Ereignisse beobachtet wurden. Für UE nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen genau dann durchgeführt, wenn für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt für die primäre Analyse patientenrelevanter Endpunkte betrachtet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Der p-Wert des Interaktionstests wird für binäre Analysen mittels eines unstratifizierten logistischen Regressionsmodells bzw. für Ereigniszeitanalysen mittels eines unstratifizierten Cox Modells mit den Variablen der jeweiligen Subgruppe und Behandlung berechnet. Sofern eine potenziell bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen ab einem p-Wert von $< 0,05$ vorliegt, wird diese Subgruppenanalyse auf ihre Relevanz für die Gesamtaussage geprüft.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

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

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

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343: d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
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 des Prüfarztes / der Prüfarztin
AALL1331 (NCT02101853)	nein	nein	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
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					

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

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

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AALL1331 (NCT02101853)	Die Anzahl an Patientinnen und Patienten im relevanten Anwendungsgebiet ist zu gering (E1 nicht erfüllt)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

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

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

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

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

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

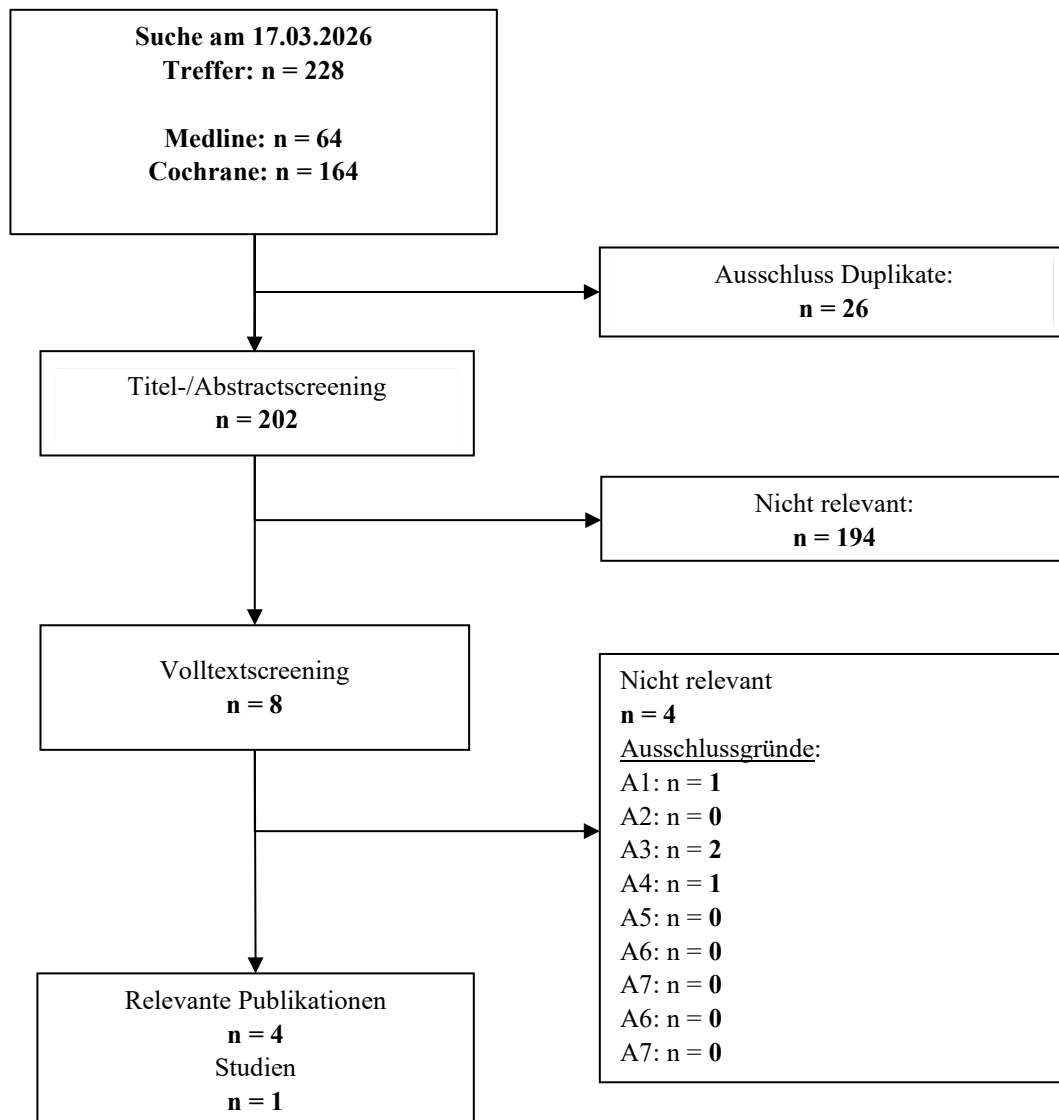


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 17.03.2026 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab mit den in Anhang 4-A hinterlegten adaptierten Suchstrategien insgesamt 228 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden 8 Publikationen einem Volltextscreening unterzogen. Es wurden 4 Treffer als relevant identifiziert, die der Studie TOWER (00103311) zuzuordnen sind (49, 70-72).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
TOWER (00103311)	ClinicalTrials.gov: NCT02013167 (73) EU-Clinical Trials Register: 2013-000536-10 (74)	ja	ja	abgeschlossen ^b
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. b: Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, eine systematische Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgte nicht mehr. Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.				

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 zu der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken geben den Stand zum 17.03.2026 wieder. Es wurde eine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja / nein)
TOWER 00103311	Dossier, Modul 4 A Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289 (75) G-BA-Nutzenbewertung: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden (76) Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (77) Beschluss des G-BA (1) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (31)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

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

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

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienberichte (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TOWER 00103311	nein	ja	nein	ja (2, 11)	ja (73, 74)	ja (1, 31, 49, 70-72, 75-77)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TOWER 00103311	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie	Erwachsene mit Ph- r/r B-Vorläufer- ALL	Blinatumomab (N = 271) Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	<u>Datenschnitt der primären Analyse:</u> 04.01.2016 <u>Datenschnitt der finalen Analyse:</u> 14.03.2017 <u>Screening / Prä- randomisierung:</u> Bis zu 3 Wochen <u>Behandlung:</u> <i>Blinatumomab:</i> 2 bis 5 Behandlungszyklen à 4 Wochen kontinuierliche i.v. Infusion + 2 Wochen behandlungsfreie Zeit <i>Chemotherapie:</i> 2 bis 5 Behandlungszyklen im gewählten Regime, Dauer in Abhängigkeit vom gewählten Chemotherapie- regime	Asien, Australien, Europa, Latein- amerika und Nordamerika 01/2014 bis 01/2016 ^b	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Rate der CR / CRh / CRI innerhalb von 2 Behandlungszyklen • Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen • EFS • MRD-Remission • Dauer ab Baseline bis zur Abnahme des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität um 10 Punkte, anhand des EORTC QLQ-C30 oder des EFS • Sicherheitsrelevante Endpunkte <u>Explorativer Endpunkt:</u> ALLSS-Score zur Erfassung der indikationsspezifischen Symptomlast zu bestimmten Zeitpunkten

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Sicherheits- nachbeobachtung:</u> 30 Tage nach der letzten Dosierung von Blinatumomab <u>Langzeit-Nach- beobachtungsphase:</u> Alle 3 Monate (± 2 Wochen) bis zum Tod oder bis zum Auftreten eines Ereignisses ^a		
a: Die Sicherheitsnachbeobachtung fand statt, bis entweder 330 Todesfälle im klinischen Datensatz registriert wurden oder 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder bis 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten andauerte.						
b: Studie TOWER (00103311) 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.						

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

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
TOWER (00103311)	Zyklusdauer: 28 Tage, behandlungsfreies Intervall 14 Tage - Initialdosis: 9 µg/Tag als Dauerinfusion für die ersten 7 Tage - Folgedosen: 28 µg/Tag als Dauerinfusion für alle weiteren Tage	1 von 4 möglichen Chemotherapien nach Maßgabe des Prüfarztes / der Prüfärztin: - FLAG ± Anthracyclin- basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² an Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² an Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² an Tag 1 bis 5. – Dosisanpassung bei Patientinnen und Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² an Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² an Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² an Tag 1 bis 5). - HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthracycline und / oder in Kombination mit anderen Präparaten (z. B. native E. coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca- Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien). - HDMTX-basierte Therapie (z. B. Methotrexat 500 mg/m² bis 3 g/m², Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Präparaten (z. B. nativer E.coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca- Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien). - Clofarabin oder Clofarabin- basierte Therapie. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der	<u>Vorbehandlung:</u> Blinatumomab: - Alle Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. 1 Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus. Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) gegeben werden (verpflichtend für Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil ≥ 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl). - Intrathekale ZNS-Prophylaxe: 10 Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend den nationalen Leitlinien. Chemotherapie im Vergleichsarm: - Intrathekale ZNS-Prophylaxe: 10 Tage vor dem Therapiebeginn und nach jedem Induktions- und Konsolidierungszyklus, entsprechend der nationalen Leitlinien. <u>Bedarfsmedikation:</u> - Patientinnen und Patienten mit Fieber erhalten Paracetamol oder Dexamethason. Wenn diese nicht ausreichend wirksam sind, kann Pethidin mit einem Antiemetikum eingesetzt werden. - Patientinnen und Patienten sollten aufgrund der hohen Tumorlast eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustands erhalten. - Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT und einer Graft-versus-Host- Erkrankung (graft-versus-host disease, GvHD) müssen entsprechend den nationalen Guidelines eine fungizide Prophylaxe erhalten. - Die Patientinnen und Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Antitumor-Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine Hochdosis-

Studie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
		Packungsbeilage anzuwenden. Clofarabin-basierte Therapie: Clofarabin ≥ 20 mg/m ² /Tag bis zu 5 Tagen.	Therapie mit Kortikosteroiden oder keine andere immunsuppressive Therapie. Zusätzlich waren andere zu untersuchende Wirkstoffe nicht erlaubt.

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

Charakteristika	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
Studie TOWER (00103311)			
Demografische Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	162 (59,8)	77 (57,5)	239 (59,0)
Weiblich	109 (40,2)	57 (42,5)	166 (41,0)
Altersgruppen, n (%)			
< 35 Jahre	124 (45,8)	60 (44,8)	184 (45,4)
35 bis 54 Jahre	80 (29,5)	33 (24,6)	113 (27,9)
55 bis 64 Jahre	34 (12,5)	26 (19,4)	60 (14,8)
≥ 65 Jahre	33 (12,2)	15 (11,2)	48 (11,9)
Alter (Jahre)			
Median	37,0	37,0	37,0
Minimum; Maximum	18; 80	18; 78	18; 80
Geografische Region, n (%)			
Region 1: Vereinigte Staaten von Amerika	31 (11,4 %)	15 (11,2 %)	46 (11,4 %)
Region 2: Europa	180 (66,4 %)	85 (63,4 %)	265 (65,4 %)
Region 3: Restliche Welt	60 (22,1 %)	34 (25,4 %)	94 (23,2 %)
Ethnie, n (%)			
Indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen	4 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatisch	19 (7,0)	9 (6,7)	28 (6,9)
Schwarze / Afroamerikaner	5 (1,8)	3 (2,2)	8 (2,0)
Gemischte Ethnie	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)

Charakteristika	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Andere	12 (4,4)	8 (6,0)	20 (4,9)
Weiß	228 (84,1)	112 (83,6)	340 (84,0)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Krankheitsstatus (Schlüsselkriterien)			
Refraktär zur Ersttherapie oder Salvage-Therapie	115 (42,4)	54 (40,3)	169 (41,7)
Erstes Rezidiv nach 1. Remission unter 12 Monaten	76 (28,0)	37 (27,6)	113 (27,9)
Zweites oder höheres Rezidiv	32 (11,8)	16 (11,9)	48 (11,9)
Rezidiv nach einer alloHSZT (wenn keines der oberen Kriterien zutrifft)	46 (17,0)	27 (20,1)	73 (18,0)
Keine der Kriterien zutreffend	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,5)
Vorherige alloHSZT			
Ja	94 (34,7)	46 (34,3)	140 (34,6)
Nein	176 (64,9)	87 (64,9)	263 (64,9)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,7)	2 (0,5)
Anzahl der vorherigen Salvage- Therapien, n (%)			
0	114 (42,1)	65 (48,5)	179 (44,2)
1	91 (33,6)	43 (32,1)	134 (33,1)
2	45 (16,6)	16 (11,9)	61 (15,1)
3	14 (5,2)	5 (3,7)	19 (4,7)
> 3	7 (2,6)	5 (3,7)	12 (3,0)
ECOG PS, n (%)			
0	96 (35,4)	52 (38,8)	148 (36,5)
1	134 (49,4)	61 (45,5)	195 (48,1)
2	41 (15,1)	20 (14,9)	61 (15,1)
> 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,2)

Charakteristika	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
Ausgangswert der Blasten im Knochenmark nach Auswertung des Zentrallabors, n (%)			
≤ 5 %	10 (3,7)	8 (6,0)	18 (4,4)
> 5 % bis < 10 %	11 (4,1)	9 (6,7)	20 (4,9)
10 % bis < 50 %	52 (19,2)	19 (14,2)	71 (17,5)
≥ 50 %	170 (62,7)	93 (69,4)	263 (64,9)
Unbekannt	28 (10,3)	5 (3,7)	33 (8,1)
ALT oder AST > das 3-fache der ULN			
Ja	35 (12,9)	11 (8,2)	46 (11,4)
Nein	232 (85,6)	121 (90,3)	353 (87,2)
Unbekannt	4 (1,5)	2 (1,5)	6 (1,5)
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	3,03	3,52	3,19
Minimum; Maximum	0,03; 155,84	0,10; 130,86	0,03; 155,84
Ausgangswert der ANC (10 ⁹ /l)			
Median	1,2	1,5	1,4
Minimum; Maximum	0; 18	0; 20	0; 20
Ausgangswert der Thrombozytenzahl (10 ⁹ /l)			
Median	49,0	52,0	51,0
Minimum; Maximum	2; 454	6; 580	2; 580
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	95,0	99,0	96,0
Minimum; Maximum	48; 167	64; 144	48; 167
Datenschnitt: 04. 01.2016			

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

	Blinatumomab (N = 271) n (%)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134) n (%)	Gesamt (N = 405) n (%)
Studie TOWER (00103311)			
Gescreent	468		
Randomisiert	271 (100,0)	134 (100,0)	405 (100,0)
Studienmedikation			
Studienmedikament niemals erhalten	4 (1,5)	25 (18,7)	29 (7,2)
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (0,5)
Patientenwunsch	1 (0,4)	22 (16,4)	23 (5,7)
Tod	2 (0,7)	1 (0,7)	3 (0,7)
Protokolldefinierte Kriterien	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Vorzeitiger Abbruch der Induktionsphase aufgrund von Krankheitsprogression ohne vorheriges Erreichen einer CR / CRh / Cri	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Studienmedikation begonnen	267 (98,5)	109 (81,3)	376 (92,8)
Studienteilnehmer unter Studienmedikation ^a	22 (8,1)	0 (0,0)	22 (5,4)
Studienmedikation abgebrochen	245 (90,4)	109 (81,3)	354 (87,4)
Unerwünschtes Ereignis	33 (12,2)	5 (3,7)	38 (9,4)
Patientenwunsch	6 (2,2)	4 (3,0)	10 (2,5)
Tod	20 (7,4)	17 (12,7)	37 (9,1)
Protokolldefinierte Kriterien	186 (68,6)	83 (61,9)	269 (66,4)
Vorzeitiger Abbruch der Induktionsphase aufgrund von Krankheitsprogression ohne vorheriges Erreichen einer CR / CRh / CRi	60 (22,1)	24 (17,9)	84 (20,7)
Nichterreichen von CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Zyklen	13 (4,8)	2 (1,5)	15 (3,7)
Rezidiv nach zuvor erreichter CR / CRh* / CRi während der Behandlung	33 (12,2)	3 (2,2)	36 (8,9)
Absicht, eine alloHSZT zu erhalten	59 (21,8)	31 (23,1)	90 (22,2)
Absicht, eine zusätzliche Therapie außer einer alloHSZT zu erhalten	18 (6,6)	23 (17,2)	41 (10,1)
Ende der Erhaltungsphase erreicht	3 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,7)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienteilnahme			
Studienteilnehmer in der Studie	93 (34,3)	33 (24,6)	126 (31,1)

	Blinatumomab (N = 271) n (%)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134) n (%)	Gesamt (N = 405) n (%)
Studie TOWER (00103311)			
Studie abgebrochen	178 (65,7)	101 (75,4)	279 (68,9)
Rücknahme des Einverständnisses	14 (5,2)	15 (11,2)	29 (7,2)
Entscheidung des Sponsors	3 (1,1)	1 (0,7)	4 (1,0)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)
Tod	160 (59,0)	85 (63,4)	245 (60,5)
a: Patienten unter Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts			
Datenschnitt: 04.01.2016			

Tabelle 4-15: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie TOWER (00103311) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
Gesamtüberleben in Monaten^a			
n	271	134	405
Mittelwert	6,60	4,99	6,07
SD	5,43	4,95	5,33
Median	5,48	3,33	4,43
Min; Max	0,1; 23,1	0,0; 21,4	0,0; 23,1
EFS in Monaten^a			
n	271	134	405
Mittelwert	2,99	1,42	2,47
SD	4,40	3,43	4,17
Median	0,03	0,03	0,03
Min; Max	0,0; 21,0	0,0; 20,2	0,0; 21,0
Komplette Remission (CR / CRh / Cri) in Monaten^b			
n	119	33	152
Mittelwert	5,36	4,63	5,20
SD	4,45	4,91	4,55
Median	4,20	1,90	4,16
Min; Max	0,0; 20,1	0,0; 19,0	0,0; 20,1
MRD-Remission in Monaten^b			
n	267	109	376
Mittelwert	3,16	0,71	2,45
SD	3,31	0,85	3,04

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
Median	2,33	0,26	1,18
Min; Max	0,1; 18,0	0,1; 5,5	0,1; 18,0
EORTC QLQ-C30 – Fatigue in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 17,7	0,3; 3,4	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,4	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 3,4	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Schmerz in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,9	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,3; 3,5	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Atemnot in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,5	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 17,7	0,3; 4,1	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Insomnie in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,5	1,4	- ^c
Min; Max	0,3; 13,0	0,2; 3,4	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 3,4	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Obstipation in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,3	1,4	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 4,1	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,4	1,4	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 3,5	- ^c

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 14,1	0,2; 3,4	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	3,1	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 17,7	0,2; 3,5	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,6	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 4,1	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,6	1,5	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 5,2	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,8	1,6	- ^c
Min; Max	0,3; 17,7	0,2; 3,5	- ^c
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion in Monaten^a			
n	247	95	- ^c
Median	2,9	1,6	- ^c
Min; Max	0,3; 18,9	0,2; 4,1	- ^c
ALLSS in Monaten^a			
n	223	86	- ^c
Median	2,69	1,54	- ^c
Min; Max	0,3; 17,7	0,2; 3,5	- ^c
UE gesamt in Monaten^d			
n	263	108	371
Mittelwert	3,82	1,52	3,15
SD	3,39	0,88	3,07
Median	3,25	1,15	1,93
Min; Max	0,1; 18,9	0,1; 5,5	0,1; 18,9
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Tod, Event oder der letzten Beobachtung, dividiert durch 30,5			

Endpunkt Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)	Gesamt (N = 405)
b: Monate werden berechnet als Anzahl der Tage von dem Zeitpunkt, an dem CR / CRh / CRi innerhalb der ersten 2 Zyklen erstmals erreicht wird, bis zum Rückfall / Tod oder – falls kein Rückfall / Tod eintritt – bis zum Datum der letzten Krankheitsbeurteilung, geteilt durch 30,5. c: Liegt nicht vor. d: Monate sind kalkuliert als Tage von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dividiert durch 30,5. Datenschnitt: 04.01.2016 Quelle: (11)			

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation der Studie TOWER (00103311) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Exposition		
Parameter	Blinatumomab (N = 267)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)
Anzahl an Behandlungszyklen		
Mittelwert (SD)	2,0 (2,1)	1,3 (0,6)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 9)	1,0 (1; 4)
Behandlungsdauer		
Mittelwert (Tage) (SD)	64,2 (56,2)	n. b. ^a
Median (Tage) (Min; Max)	54,1 (0; 258)	n. b. ^a
a: Aufgrund der sich unterscheidenden Zykluslängen für unterschiedliche Regime im Kontrollarm nicht bestimmbar. Datenschnitt: 04.01.2016 Quelle: (11)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

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

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde die Studie TOWER (00103311) herangezogen.

Studiendesign

Die Studie TOWER (00103311) ist eine internationale (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika), multizentrische (101 Studienzentren) randomisierte kontrollierte offene Phase-III-Studie. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL.

Insgesamt wurden 405 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert: Blinatumomab (FAS: N = 271) und Chemotherapie (FAS: N = 134).

Im Studienarm Blinatumomab erhielten die Studienteilnehmer Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Dauerinfusion über 28 Tage mit einem anschließenden 14-tägigen behandlungsfreien Intervall pro Induktions- oder Konsolidierungszyklus. Nach 2 Induktionszyklen konnten, falls eine CR oder CRh erreicht wurde, bis zu 3 Konsolidierungszyklen folgen. Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Konsolidierungszyklen weiterhin ein Ansprechen im Knochenmark zeigten, konnten Blinatumomab als Erhaltungstherapie über bis zu weitere 12 Monate (4 Zyklen als kontinuierliche i.v. Dauerinfusion über 28 Tage, jeweils gefolgt von einer 8-wöchigen behandlungsfreien Phase) fortsetzen.

Im ersten Zyklus betrug die Initialdosis an den ersten 7 Behandlungstagen 9 µg pro Tag. An den weiteren Behandlungstagen des ersten Zyklus und in allen folgenden Zyklen wurde eine Zieldosis von 28 µg pro Tag angewendet. Die Anwendung erfolgte im ersten Zyklus für mindestens die ersten 9 Tage und in jedem weiteren Zyklus für mindestens die ersten 2 Tage im stationären Umfeld. Alle weiteren Behandlungstage konnten im ambulanten Versorgungsbereich durchgeführt werden.

Bei der Chemotherapie im Vergleichsarm oblag es dem Prüfarzt bzw. der Prüfarztin, 1 von 4 verschiedenen Chemotherapieregimen, unter anderem in Abhängigkeit von der vorangegangenen Therapie einer Patientin / eines Patienten, auszuwählen. Die Therapieregime waren (vgl. Tabelle 4-12):

- FLAG ± Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² an Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² an Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² an Tag 1 bis 5; Dosisanpassung

bei Patientinnen und Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² an Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² an Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² an Tag 1 bis 5).

- HiDAC-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag $\pm$ Anthracycline und/oder in Kombination mit anderen Präparaten (z. B. native E. coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien).
- HDMTX-basierte Therapie (z. B. Methotrexat 500 mg/m² bis 3 g/m², Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Präparaten (z. B. nativer E.coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien).
- Clofarabin oder Clofarabin-basierte Therapie. Clofarabin ist als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage anzuwenden. Clofarabin-basierte Therapie: Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu 5 Tagen.

Datenschnitte

Nach einer Empfehlung des externen unabhängigen DMC vom 28.01.2016 wurde die Studie frühzeitig aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Der vorab bestimmte, kritische Schwellenwert (p-Wert) zum frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit einer Therapie in Höhe von 0,0183 wurde zu diesem Zeitpunkt mit einem p-Wert von 0,011 unterschritten. Von der Gesamtzahl der zu beobachtenden Todesfälle wurden bis dahin 75 % beobachtet. Der dieser Entscheidung zugrunde liegende Datenschnitt vom 04.01.2016 wird nachfolgend im Nutzendossier dargestellt und entspricht dem Datenschnitt der geplanten primären Analyse, die nach 248 Todesfällen vorgesehen war (11).

Die finale Analyse vom 29.08.2017, mit Studienende am 14.03.2017, wurde ausgelöst, als die letzte Patientin / der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte. Der Verlauf, weitere Endpunkte zur Wirksamkeit sowie Sicherheitsdaten wurden für die 159 Patienten aktualisiert, die zum Zeitpunkt des Datenstichtags der Primäranalyse noch lebten und die Studie fortsetzten. Dies betraf 33 Patienten im SoC-Chemotherapiearm und 126 Patienten im Blinatumomab-Arm (einschließlich 22 Patienten, die weiterhin behandelt wurden). Für die finale Analyse wurden somit im SoC-Chemotherapiearm etwa halb so viele Patientinnen und Patienten noch weiter nachbeobachtet wie im Blinatumomab-Arm (anteilig, bei 2:1 Randomisierung zu Blinatumomab vs. SoC-Chemotherapie), und die mediane Nachbeobachtungszeit war im SoC-Chemotherapiearm kürzer. Im SoC-Chemotherapiearm war daher die Wahrscheinlichkeit geringer, weitere Todesfälle zu beobachten. Demzufolge gab es in der finalen Analyse gegenüber der primären Analyse im SoC-Chemotherapiearm 3 zusätzliche Todesfälle (90 Todesfälle bzw. 67,2 %), im Blinatumomab-Arm 20 zusätzliche Todesfälle (184 Todesfälle bzw. 67,9 %) zum vorherigen Datenschnitt (2).

Es ist daher anzunehmen, dass die Analysen für das Gesamtüberleben / EFS in der finalen Auswertung zugunsten des SoC-Chemotherapiearms verzerrt sind. Die finale Analyse ist durch die vorzeitige Beendigung des Langzeit-Follow-up nach Vorliegen der positiven primären Ergebnisse methodisch limitiert, die Ergebnisse sind beschreibender Natur. Nur die primäre

Analyse der TOWER-Studie ist geeignet, den Zusatznutzen von Blinatumomab valide abzubilden, da sie prospektiv geplant war und den Behandlungseffekt unter unverzerrten Bedingungen abbildet.

Daraus ergibt sich, dass der primäre Datenschnitt der relevante Datenschnitt für die Untersuchung des Zusatznutzens von Blinatumomab ist. Alle Ergebnisse, die im Hauptteil dieses Dokuments dargestellt sind, basieren auf dem Datenschnitt zur primären Analyse am 04.01.2016. Die Darstellung des finalen Datenschnitts erfolgt ergänzend in Anhang 4-G, da dieser hoch verzerrt ist und keinen zusätzlichen Informationsgewinn zulässt.

Endpunkte und Datenanalyse

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 405 Patientinnen und Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Als sekundäre, therapierelevante Endpunkte waren das hämatologische Ansprechen (Rate der CR oder CRh oder CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen) und die Rate der MRD-Remission definiert. Darüber hinaus wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfasst; zusätzlich wurde als ALL-spezifisches Messinstrument der ALLSS-Fragebogen erhoben. Des Weiteren wurden sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab in der Studie TOWER (00103311) erfasst und ausgewertet. Die gewählten Endpunkte ermöglichen eine umfassende Beurteilung der patientenrelevanten Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit gemäß § 35 Absatz 1b SGB V (9).

Studienpopulation

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an männlichen Patienten war im Blinatumomab-Arm geringfügig höher als im Vergleichsarm. Dieses Geschlechterverhältnis spiegelt die Versorgungsrealität wider, da Männer insgesamt etwas häufiger von ALL betroffen sind als Frauen (4). Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 37,0 Jahren und der größte Anteil entfiel jeweils auf die Altersgruppe der unter 35-Jährigen (Blinatumomab: 45,8 % vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 44,8 %).

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine sehr aggressive Erkrankung und waren häufig intensiv vorbehandelt. So waren die meisten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung refraktär zur Ersttherapie bzw. zur Salvage-Therapie (42,4 % vs. 40,3 %) oder hatten ein Frührezidiv nach einer ersten Remission, welche weniger als 12 Monate angehalten hatte (28,0 % vs. 27,6 %). Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Blastenanteil im Knochenmark von 50 % oder höher (62,7 % vs. 69,4 %), nur ein sehr geringer Anteil der Patientinnen und Patienten hatte einen Blastenanteil unter 5 % (3,7 % vs. 6,0 %). Die Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen bezüglich ihrer peripheren Blutwerte ähnliche Werte bei den Leukozyten ($3,03 \cdot 10^9/l$ vs. $3,52 \cdot 10^9/l$), eine

leichte Neutropenie (ANC: $1,2 \cdot 10^9/l$ vs. $1,5 \cdot 10^9/l$), eine deutliche Anämie (Hämoglobinkonzentration: $95,0 \text{ g/l}$ vs. $99,0 \text{ g/l}$) und eine ausgeprägte Thrombozytopenie auf (Thrombozytenanzahl $49,0 \cdot 10^9/l$ vs. $52,0 \cdot 10^9/l$).

Informationen zur ersten Folgetherapie sind in Anhang 4-G.

Patientendisposition

Von den randomisierten Patientinnen und Patienten des FAS erhielten 1,5 % im Behandlungsarm mit Blinatumomab bzw. 18,7 % im Vergleichsarm keine Studienmedikation, davon der Großteil aufgrund eines Patientenwunsches (0,4 % bzw. 16,4 %). Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren noch 22 (5,4 %) Patientinnen und Patienten unter Behandlung (alle im Blinatumomab-Arm). Etwa zwei Drittel brachen die Behandlung aufgrund protokolldefinierter Kriterien vorzeitig ab, häufig während der Induktionsphase aufgrund von Krankheitsprogression ohne vorheriges Erreichen einer CR /CRh /CRi (22,1 % vs. 17,9 %) oder aufgrund der Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (21,8 % vs. 23,1 %). Bei Patientinnen und Patienten des Blinatumomab-Arms betrug die mittlere Anzahl der abgeschlossenen Behandlungszyklen 2,0 (Min 0 / Max 9), die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 64,2 Tage; bei Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm lag die mittlere Anzahl der Behandlungszyklen bei 1,3 (Min 1 / Max 4) (Vgl. Tabelle 4-16)

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitt war die Studie von den meisten Patientinnen und Patienten bereits beendet, meist bedingt durch deren Ableben (59 % vs. 63,4 % Todesfälle).

Beobachtungsdauer

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lag die mittlere Beobachtungsdauer für mit Blinatumomab behandelte Patientinnen und Patienten bei 6,6 Monaten und für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bei 5,0 Monaten. Auch für alle weiteren Endpunkte war die Beobachtungszeit für Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab jeweils länger.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TOWER (00103311), die zur erneuten Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab herangezogen wird, wurde gemäß den Empfehlungen der deutschen und internationalen ALL-Leitlinien entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von 12 Studienzentren in Deutschland, mit einem Anteil von 10,1 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit weißem ethnischen Hintergrund war im FAS mit 84,0 % am höchsten. Ein großer Teil der Patientinnen und Patienten wurde in Europa behandelt; im FAS lag ihr Anteil insgesamt bei 65,4 %.

Für Patientinnen und Patienten mit r/r ALL ist keine Standardchemotherapie definiert; die Therapie richtet sich nach verschiedenen Faktoren, darunter der Subtyp der Erkrankung, die Vortherapie, die Dauer der ersten Remission, das Alter der Patientin bzw. des Patienten, die Verfügbarkeit eines Spenders, vorhandene Zielstrukturen, die Therapiephase sowie das Befallsmuster (4, 78). Daher wurden in der Studie TOWER für die Chemotherapie im

Vergleichsarm 4 verschiedene Therapieregime zur Verfügung gestellt. Diese Chemotherapie-regime entsprechen dem deutschen, europäischen und internationalen Versorgungskontext (4, 15, 79).

Die Ergebnisse der Studie TOWER (00103311) sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab gegenüber einer Standardchemotherapie im Vergleichsarm gemäß § 35a SGB V zu beurteilen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TOWER (00103311)	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

In der Studie TOWER (00103311) erfolgte die Randomisierung zentral mithilfe eines interactive voice response system (IVRS). Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat unter verdeckter Gruppenzuteilung erzeugt wurde. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheber. Jedoch ist bei den betrachteten Endpunkten durch das Wissen um die Behandlung weder durch die behandelnde Person noch durch die Patientin / den Patienten eine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten. Da alle

Endpunkte mittels objektiver und adäquater Methoden erhoben wurden, ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Da auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte vorlagen, wird das Verzerrungspotenzial der Studie TOWER (00103311) als niedrig eingestuft. Die Studie entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
TOWER (00103311)	ja	ja	ja	ja
	• Gesamt-überleben	• EFS • Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen • MRD-Remission • Komplette MRD-Remission • Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte • Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen um ≥ 15 % der Skalenbreite	• Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte	• Sicherheits-relevante Endpunkte
Quelle: (11)				

4.3.1.3.1 Endpunkt– RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei 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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten im FAS. Die Kaplan-Meier-(KM)-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.
Quelle: (11)	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch die Patientin / den Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem intention-to-treat (ITT)-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Gesamtüberlebens, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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

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

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

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

Gesamtüberleben		
Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)
Ereignisfrei - n (%)	107 (39,5)	47 (35,1)
Lebend zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	93 (34,3)	33 (24,6)
Widerruf der Einwilligungserklärung	10 (3,7)	13 (9,7)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	0 (0,0)
Entscheidung des Sponsors	3 (1,1)	1 (0,7)
Ereignis: Tod jeglicher Ursache - n (%)	164 (60,5)	87 (64,9)
Medianes Gesamtüberleben (Monat) ^{a, b} [95 %-KI]	7,7 [5,6; 9,6]	4,0 [2,9; 5,3]
Min / Max (Monat) ^{a, b}	0,1 / 16,0	0,1 / 20,2
HR ^c [95 %-KI]	0,71 [0,55; 0,93]	
Stratifizierter Log-Rank-Test ^d		
Normalscore ^e	-17,49	
p-Wert	0,012	
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5		
b: Basierend auf der KM-Methode		
c: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
d: Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
e: Ein Normalscore < 0 deutet auf weniger zu erwartende Ereignisse für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm und daher eine längere Überlebensdauer hin.		
Quelle: (11)		

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

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 271) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134) Überlebensrate^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	67,3 [61,3; 72,5]	58,4 [49,1; 66,5]
6 Monate ^b	53,9 [47,5; 59,7]	38,5 [29,8; 47,2]
12 Monate ^b	34,7 [28,1; 41,3]	28,3 [20,2; 36,9]
18 Monate ^b	24,9 [18,2; 32,2]	24,8 [16,7; 33,8]

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 271) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
24 Monate ^b	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5 Datenschnitt: 04.01.2016 Quelle: (11)		

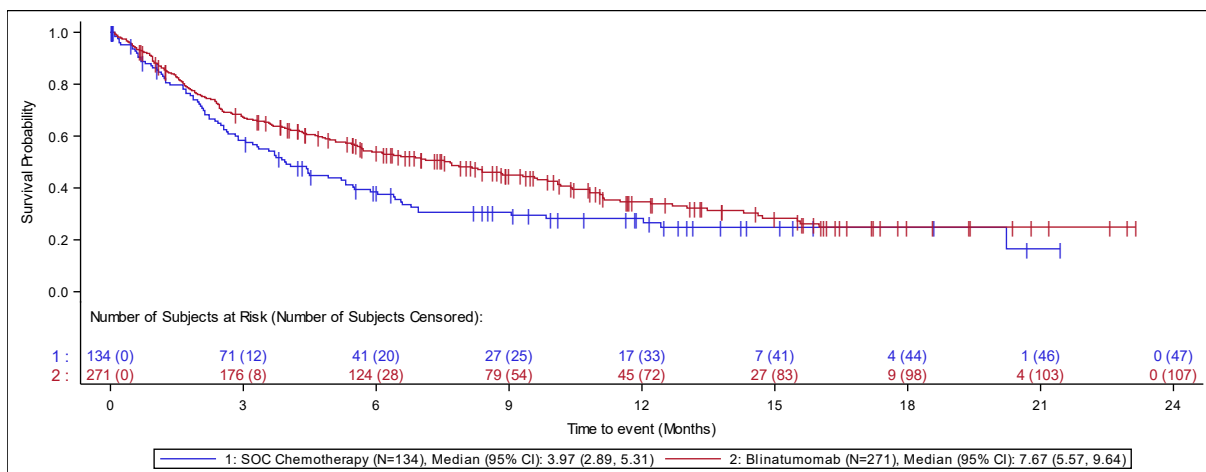


Abbildung 4-2: KM-Kurve des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten im FAS der TOWER-Studie

Insgesamt verstarben 60,5 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt worden waren, und 64,9 % der Patientinnen und Patienten im Chemotherapievergleichsarm (Tod jeglicher Ursache). Das mediane Gesamtüberleben lag im Blinatumomab-Arm bei 7,7 Monaten (95 %-KI [5,6; 9,6]) und war damit nahezu doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit Chemotherapie, bei dem das mediane Gesamtüberleben 4,0 Monate betrug (95 %-KI [2,9; 5,3]) (vgl. Tabelle 4-21, Abbildung 4-2). Zudem zeigte Blinatumomab gegenüber dem Vergleichsarm eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 % auf (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,71 [0,55; 0,93]; p = 0,012, Tabelle 4-21, Abbildung 4-2).

Die KM-Schätzer zum Gesamtüberleben nach 6 Monaten ergaben für Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, einen Anteil von 53,9 % (95 %-KI [47,5; 59,7]), gegenüber einem Anteil von nur 38,5 % (95 %-KI [29,8; 47,2]) unter Chemotherapie.

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.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

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

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts EFS

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen keine CR / CRh / CRi erreichen konnten, wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert. Das EFS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten im FAS. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des EFS bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde.
Quelle: (11)	

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EFS als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des EFS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EFS als niedrig eingestuft.

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

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

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

Ereignisfreies Überleben (EFS)		
Parameter	Blinatumomab (N = 271)	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134)
Ereignisfrei ^a : Überlebend und rezidivfrei – n (%)	62 (22,9)	15 (11,2)
Ereignisse - n (%)	209 (77,1)	119 (88,8)
Keine CR / CRh / CRi	152 (56,1)	101 (75,4)
Rezidiv	31 (11,4)	8 (6,0)
Progressive Erkrankung	6 (2,2)	1 (0,7)
Extramedulläres Rezidiv	2 (0,7)	0 (0,0)
Tod jeglicher Ursache	18 (6,6)	9 (6,7)
Medianes EFS (Monat) ^{b, c} [95 %-KI]	0,0 [n. b.; n. b.]	0,0 [n. b.; n. b.]
Min / Max (Monat) ^{b, c}	0,0 / 22,6	0,0 / 20,2
HR ^d [95 %-KI]	0,55 [0,43; 0,71]	
Stratifizierter Log-Rank-Test ^e		
Normalscore ^f	-22,92	
p-Wert	< 0,001	
a: Überlebende und rezidivfreie Patientinnen und Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.		
b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / Zensierung, dividiert durch 30,5		
c: Basierend auf der KM-Methode		
d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
e: Stratifikationsfaktoren sind: Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) sowie vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein).		
f: Ein Normalscore < 0 deutet auf weniger zu erwartende Ereignisse für Blinatumomab gegenüber der Chemotherapie im Vergleichsarm und daher eine längere Überlebensdauer hin.		
Quelle: (11)		

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

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 271) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 134) Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
3 Monate ^b	41,6 [35,6; 47,4]	16,4 [10,5; 23,5]
6 Monate ^b	30,7 [25,0; 36,5]	12,5 [7,2; 19,2]
12 Monate ^b	11,8 [7,0; 17,9]	7,9 [3,7; 14,2]
18 Monate ^b	9,5 [5,1; 15,6]	7,9 [3,7; 14,2]
24 Monate ^b	0,0 [n.b.; n.b.]	0,0 [n.b.; n.b.]

a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern.
b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5
Datenschnitt: 04.01.2016
Quelle: (11)

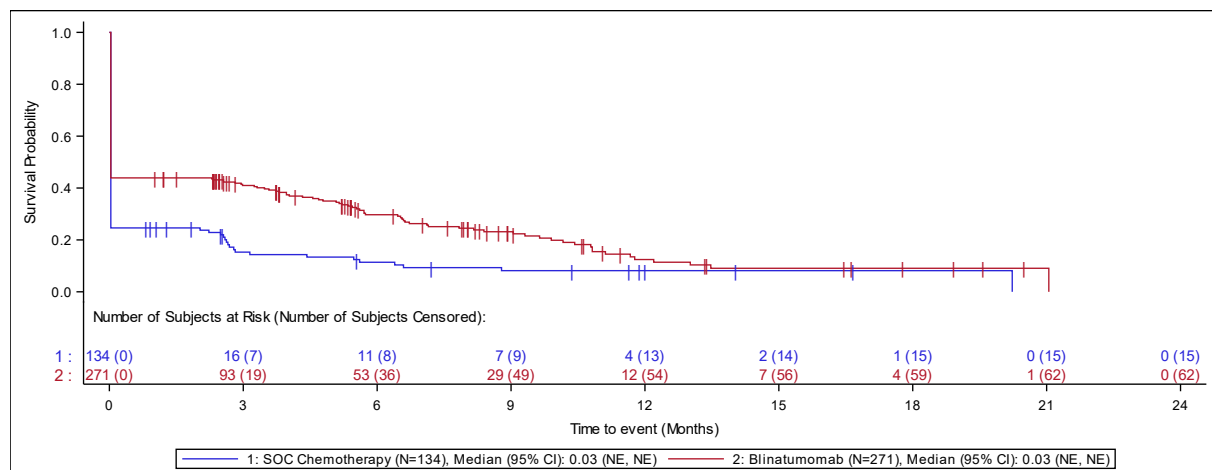


Abbildung 4-3: KM-Kurve des EFS bei Patientinnen und Patienten im FAS der TOWER-Studie

Blinatumomab zeigte beim EFS gegenüber einer Chemotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Ereignis um 45 % (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,55 [0,43; 0,71]; $p < 0,001$, vgl. Tabelle 4-25, Abbildung 4-3). Entsprechend der Empfehlung der EMA (8) wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet (vgl. Tabelle 4-25, Abbildung 4-3). Dabei hatten deutlich mehr Patientinnen und Patienten unter einer Chemotherapie keine komplette Remission innerhalb der ersten 2 Zyklen erreicht (75,4 %), im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden (56,1 %). Des Weiteren war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ereignisfrei überlebten, unter Therapie mit Blinatumomab mit 22,9 % mehr als doppelt so hoch wie im Vergleichsarm (11,2 %). Die KM-

Schätzer zum EFS nach 6 Monaten ergaben für Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm, einen Anteil von 30,7 % (95 %-KI [25,0; 36,5]), gegenüber einem Anteil von nur 12,5 % (95 %-KI [7,2; 19,2]) unter Chemotherapie.

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.3 Komplette Remission (CR / CRh / CRi) – RCT

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine CR oder CRh oder CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreicht haben. Definition: <u>CR:</u> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: - Thrombozyten > 100.000 pro Mikroliter (μl) und - ANC > 1.000 pro μl <u>CRh:</u> • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Partielle Erholung des peripheren Blutbildes: - Thrombozyten > 50.000 pro μl und

Studie	Operationalisierung
	- ANC > 500 pro μl <u>CRi:</u> • $\leq 5\%$ Blasten im Knochenmark • Kein Nachweis einer Erkrankung • Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes: - Thrombozyten > 100.000 pro μl oder - ANC > 1.000 pro μl Patientinnen und Patienten, die sowohl die Kriterien für CRh als auch für CRi erfüllten, wurden einer CRh zugeordnet. Patientinnen und Patienten, die sowohl die Kriterien für CRi als auch diejenigen für ein blastenfreies Knochenmark erfüllten, wurden einer CRi zugeordnet. Aufgrund dieser Festlegungen werden Überschneidungen zwischen den verschiedenen Kategorien der kompletten Remission vermieden. Die Analyse des Endpunkts Rate der CR / CRh / CRi wurde durch eine Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes am Ende jedes Behandlungszyklus durchgeführt. Bei Hinweisen auf extramedulläre Läsionen wurden diese nach den revised response criteria for malignant lymphoma (32) ausgewertet und mit einem hämatologischen Rückfall gleichgesetzt. Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer Risikodifferenz (risk difference, RD), relatives Risiko (risk ratio, RR) und Odds Ratio (OR) jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten im FAS.
Quelle: (11)	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für komplette Remission (CR / CRh / CRi) in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des CR / CRh / CRi, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) als niedrig eingestuft.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi) einschließlich einzelner Komponenten in der TOWER-Studie wiedergegeben.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für komplette Remission (CR / CRh / CRi) aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm			
N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] ^a	RD (%) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen							
271	119 (43,9) [37,9; 50,0]	134	33 (24,6) [17,6; 32,8]	19,3 [9,9; 28,7]	1,78 [1,29; 2,47]	2,40 [1,51; 3,80]	< 0,001
Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen							
271	91 (33,6) [28,0; 39,5]	134	21 (15,7) [10,0; 23,0]	17,9 [9,6; 26,2]	2,14 [1,40; 3,28]	2,72 [1,60; 4,62]	< 0,001
a: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt. b: Der p-Wert wurde anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wird. Quelle: (11), Anhang 4-G							

Innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichten Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger eine CR oder CRh oder CRi (43,9 %), als Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (24,6 %) (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,78 [1,29; 2,47]; p < 0,001). Maßgeblich trug die Rate der CR (33,6 % vs. 15,7 %) innerhalb von 2 Behandlungszyklen zu diesem Vorteil bei (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,14 [1,40; 3,28]; p < 0,001). Aufgrund der zum Teil sehr geringen Patientenzahlen und der somit eingeschränkten Aussagekraft wurden separate Analysen zu CRh und CRi nicht dargestellt.

Der Vorteil von Blinatumomab zeigt sich nicht nur in der höheren Rate an CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen, sondern auch in der Dauer des Ansprechens: Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, erreichten eine mediane Dauer von 7,3 Monaten, während sie im Vergleichsarm unter Chemotherapie lediglich 4,6 Monate betrug. Dies unterstreicht sowohl die Wirksamkeit als auch die Nachhaltigkeit des Therapieansprechens unter Blinatumomab (11) (Table 10-8).

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.4 MRD-Remission – RCT

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

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Die MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen wurde bestimmt durch eine Reduktion der Leukämiezellen auf unter 10^{-4} (weniger als 1 Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Patientinnen und Patienten mit fehlenden Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden so eingestuft, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht. Die MRD-Remissionsrate wurde mittels einer PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC geprüft. Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer RD, RR und OR jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet. Die Analysen bezogen sich auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten im FAS. Unterstützender Endpunkt: <u>Komplette MRD-Remissionsrate innerhalb von 2 Behandlungszyklen:</u> keine durch PCR oder Durchflusszytometrie nachweisbaren leukämischen Zellen.
Quelle: (11)	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MRD-Remission in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden (FAS). Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der MRD, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm			
N	Patientinnen und Patienten in Remission n (%) [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen und Patienten in Remission n (%) [95 %-KI] ^a	RD (%) [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Remission der minimalen Resterkrankung (MRD-Remission)^c							
271	81 (29,9) [24,5; 35,7]	134	19 (14,2) [8,8; 21,3]	15,7 [7,7; 23,8]	2,11 [1,34; 3,32]	2,58 [1,49; 4,48]	< 0,001
Komplette Remission der minimalen Resterkrankung (komplette MRD-Remission)^d							
271	64 (23,6) [18,7; 29,1]	134	12 (9,0) [4,7; 15,1]	14,7 [7,7; 21,7]	2,64 [1,48; 4,71]	3,14 [1,63; 6,06]	< 0,001
a: Das exakte KI wurde mithilfe der Binomialverteilung ermittelt. b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde, berechnet. c: Definiert als MRD-Remissionsrate unter 10 ⁻⁴ innerhalb von 2 Behandlungszyklen, gemessen mittels PCR oder Durchflusszytometrie. d: Definiert als MRD-Remissionsrate unterhalb der Nachweisgrenze gemessen durch PCR oder Durchflusszytometrie. Quelle: (11), Anhang 4-G							

Innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichten Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, mehr als doppelt so häufig eine MRD-Remission (29,9 %) wie Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (14,2 %) (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,11 [1,34; 3,32]; p < 0,001). Dieser klinisch und prognostisch relevante Vorteil von Blinatumomab wurde durch das signifikant häufigere Erreichen einer kompletten MRD-Remission – also einer Remission unterhalb der analytischen Nachweisgrenze – bestätigt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 2,64 [1,48; 4,71]; p < 0,001). Die Bestimmung der MRD stellt eine präzise Methode zur Therapiebeurteilung dar und wird im klinischen Alltag routinemäßig ergänzend zur CR-Erhebung eingesetzt, um die Tiefe des Ansprechens zu evaluieren. Das Erreichen einer CR / CRh / CRi unter Blinatumomab geht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Negativität einher: In 62,2 % der Fälle wurde auch eine MRD-Negativität festgestellt – gegenüber nur 48,5 % im Chemotherapievergleichsarm (11).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen des Endpunkts MRD-Remission sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (11).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT

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

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels der EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Fragebögen erhoben. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, die neben dem allgemeinen Gesundheitszustand 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), ein Einzelitem zu finanziellen Schwierigkeiten in Folge der Therapie sowie 8 Symptomskalen ableiten. Folgende Symptomskalen wurden für die Auswertung der Morbidität herangezogen: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Atemnot • Insomnie • Appetitlosigkeit • Obstipation • Diarrhö Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patientinnen und Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt. Der ALLSS-Fragebogen besteht aus 12 Einzelfragen, die zu 9 Skalen abgeleitet werden. Für den Endpunkt Morbidität werden der ALLSS-Gesamtscore (Summe der Einzelwertungen) und die folgenden 12 Symptomskalen berücksichtigt: • Fatigue (Müdigkeit) • Fatigue (Schwäche)

Studie	Operationalisierung
	• Blutungen • Hämatome • Gelenk- oder Knochenschmerzen • Fieber • Infektanfälligkeit • Appetitlosigkeit • Nachtschweiß • Geschwollene Lymphknoten • Juckreiz • Atemnot Die Antworten zu diesen Symptomskalen wurden ebenfalls mittels Score-Punkten bewertet: 0 = überhaupt nicht / nie, 1 = wenig / selten, 2 = moderat / manchmal, 3 = mäßig / oft, 4 = sehr / immer. Der Gesamtscore wurde abgeleitet aus der Summe der 12 Einzelscores und kann jeden ganzzahligen Wert von 0 bis 48 annehmen, wobei ein niedrigerer Wert eine geringere Symptomlast darstellt. Die beiden Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten an Tag 1, 8, 15 und am Ende des ersten Zyklus (Tag 29 ± 8 Tage) ausgefüllt. Ferner wurden die Fragebögen an Tag 1, 15 und an Tag 29 ± 8 Tage jedes Konsolidierungszyklus und bei der Sicherheitsnachbeobachtung (Tag 30 ± 3 Tage nach einer HSZT oder einer nicht im Protokoll vorgesehenen Krebstherapie) ausgefüllt. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten vor der Durchführung jeglicher klinischer Auswertung und vor der Anwendung von Blinatumomab bzw. Chemotherapie im Vergleichsarm ausgefüllt. Patientinnen und Patienten wurden von der Beantwortung des Fragebogens freigestellt, wenn sie diesen in den verfügbaren Sprachen nicht lesen konnten. Wenn mehr als die Hälfte der Fragen einer Skala beantwortet wurden, gelten die Patientinnen und Patienten als compliant. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten der Fragen von einer Skala, wurde die entsprechende Skala oder die Einzelfrage als fehlend gewertet. Die Analyse des Endpunkts Morbidität erfolgt zunächst anhand der deskriptiven Darstellung der Rücklaufquoten aller Symptomskalen. Diese Rücklaufquoten sind definiert als die Anzahl der Patientinnen und Patienten im FAS, die den Fragebogen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt innerhalb der ersten 2 Zyklen ausgefüllt haben, bezogen auf die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten. Zusätzlich werden folgende Hauptanalysen untersucht: - <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen</u>, definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einer Erhöhung der Scores um 10 Punkte. - <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen</u>, wobei gilt: ○ Hinsichtlich der einzelnen Symptomskalen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patientinnen und Patienten und Eintreten einer Abnahme des Scores um mindestens einen Punkt; ○ Hinsichtlich der Summe der Einzelwertungen beschreibt der Endpunkt den Zeitraum zwischen Randomisierung der Patientinnen und Patienten und der ALLSS-Response, definiert als Abnahme um mindestens 7,2 Punkte des ALLSS-Gesamtscores zu Baseline. Für beide Analysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich der krankheitsbezogenen

Studie	Operationalisierung
	Symptome bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Die Analysen bezogen sich jeweils auf das EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Analyse-Set, welches alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus dem EORTC QLQ-C30 bzw. der Summe der Einzelwertungen aus dem ALLSS umfasste.
Quelle: (11, 80)	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der Verfo des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Darüber hinaus wurde die MID von 10 Punkten spezifisch für

den EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgeleitet und berücksichtigt. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. des Gesamtscores aus ALLSS, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen (vgl. Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Morbidität (Symptomatik) mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Symptomatik, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomatik als niedrig eingestuft.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Endpunkts Symptomatik in der TOWER-Studie wiedergegeben. Die Erhebung der Symptome mittels des EORTC QLQ-C30- und des ALLSS-Fragebogens erfolgte auf der Grundlage der Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome.

Für die Auswertung von Daten patientenberichteter Endpunkte (patient reported outcome, PRO) (patientenberichtete Ergebnisse) sind auch die Rücklaufquoten der eingesetzten Fragebögen von Bedeutung. Die Berechnung der Rücklaufquoten ergibt sich aus der Anzahl der Patientinnen und Patienten im FAS, die den Fragebogen zu den entsprechenden Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt der Erhebung noch in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten.

Die Rücklaufquoten aller Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Fragebogen lagen in beiden Behandlungsarmen während der ersten beiden Behandlungszyklen überwiegend über 70 %; diese werden in Tabelle 4-35 und Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Fatigue				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)
Schmerz				
Baseline	267	247 (92,51)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Atemnot				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	88 (83,02)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)
Insomnie				
Baseline	267	244 (91,39)	112	94 (83,93)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Appetitlosigkeit				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	90 (84,91)
Tag 15, Zyklus 1	243	221 (90,95)	102	81 (79,41)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	109 (78,99)	23	15 (65,22)
Obstipation				
Baseline	267	242 (90,64)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	236 (91,47)	106	87 (82,08)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Diarrhö				
Baseline	267	242 (90,64)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	237 (91,86)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	167 (76,61)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	140 (91,50)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Quelle: Anhang 4-G				

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten bei der Symptomerhebung aus dem ALLSS-Fragebogen

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Summe der Einzelwertungen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	210 (81,40)	106	72 (67,92)
Tag 15, Zyklus 1	243	200 (82,30)	102	68 (66,67)
Tag 29, Zyklus 1	218	148 (67,89)	90	52 (57,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	128 (83,66)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	108 (75,52)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fatigue (Müdigkeit)				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	78 (73,58)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	111 (77,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fatigue (Schwäche)				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	204 (83,95)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22))	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Blutungen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Hämatome				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	56 (62,22)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Gelenk- oder Knochenschmerzen				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	78 (73,58)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	73 (71,57)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	128 (83,66)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Fieber				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	215 (83,33)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Infektanfälligkeit				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	213 (82,56)	106	76 (71,70)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Appetitlosigkeit				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	202 (83,13)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	155 (71,10)	90	59 (65,56)

Symptomskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	109 (76,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Nachtschweiß				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	154 (70,64)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Geschwollene Lymphknoten				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	76 (71,70)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	73 (71,57)
Tag 29, Zyklus 1	218	153 (70,18)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Juckreiz				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	216 (83,72)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	203 (83,54)	102	75 (73,53)
Tag 29, Zyklus 1	218	151 (69,27)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	110 (76,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Atemnot				
Baseline	267	223 (83,52)	112	86 (76,79)
Tag 8, Zyklus 1	258	214 (82,95)	106	77 (72,64)
Tag 15, Zyklus 1	243	202 (83,13)	102	74 (72,55)
Tag 29, Zyklus 1	218	155 (71,10)	90	56 (62,22)
Tag 1, Zyklus 2	153	129 (84,31)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	108 (75,52)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	104 (75,36)	23	15 (65,22)
Quelle: Anhang 4-G				

In der folgenden Tabelle 4-37 wird die Dauer bis zur Verschlechterung der Symptomatik aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik aus dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Symptomskala	Blinatumomab (N = 247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte								
Fatigue	242	139 (57,4)	1,0 [0,5; 1,5]	94	69 (73,4)	0,3 [0,3; 0,5]	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen	242	92 (38,0)	4,2 [3,1; 6,5]	94	54 (57,4)	0,5 [0,3; 1,9]	0,36 [0,25; 0,51]	< 0,001
Schmerz	245	135 (55,1)	1,5 [1,1; 2,0]	94	67 (71,3)	0,5 [0,5; 1,0]	0,54 [0,40; 0,73]	< 0,001
Atemnot	241	75 (31,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	93	39 (41,9)	2,3 [1,2; n. b.]	0,59 [0,39; 0,87]	0,006
Insomnie	242	119 (49,2)	2,0 [1,1; 6,2]	94	48 (51,1)	1,0 [0,5; 2,5]	0,79 [0,55; 1,11]	0,150
Appetitlosigkeit	241	110 (45,6)	3,1 [2,3; 4,4]	93	59 (63,4)	0,5 [0,4; 1,0]	0,40 [0,28; 0,56]	< 0,001
Obstipation	240	73 (30,4)	n. b. [5,0; n. b.]	94	43 (45,7)	1,7 [1,0; n. b.]	0,48 [0,33; 0,71]	< 0,001
Diarrhö	240	78 (32,5)	6,0 [3,4; n. b.]	94	52 (55,3)	0,8 [0,5; 2,5]	0,34 [0,23; 0,49]	< 0,001
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Quelle: Anhang 4-G								

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30-Fragebogen trat bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zur Chemotherapie durchweg seltener und zeitlich verzögert ein. Dies gilt insbesondere für das für Patientinnen und Patienten sehr bedeutsame Symptom

Fatigue: hiervon waren unter Blinatumomab über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie betroffen (57,4 % gegenüber 73,4 %); zudem war die Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab signifikant länger (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,40; 0,71]; $p < 0,001$).

Auch sämtliche weiteren zentralen Symptome – lediglich mit Ausnahme von Insomnie – traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie um ca. 10 bis 20 % seltener auf, und es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung: Für die Symptome Übelkeit und Erbrechen betrug das HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,36 [0,25; 51]; $p < 0,001$), für Schmerz [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,40; 0,73]; $p < 0,001$), für Atemnot [95 %-KI]; p-Wert: 0,59 [0,39; 0,87]; $p = 0,006$), für Appetitlosigkeit [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,28; 0,56]; $p < 0,001$), für Obstipation [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,33; 0,71]; $p < 0,001$) und für Diarrhö [95 %-KI]; p-Wert: 0,34 [0,23; 0,49]; $p < 0,001$). Bei der Insomnie war ein Trend Richtung Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab erkennbar.

Insgesamt zeigte Blinatumomab somit bei allen im EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfassten Symptomen eine statistisch signifikante bzw. im Falle der Insomnie einen Trend zur Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Verschlechterung im Vergleich zur Chemotherapie.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Symptomatik aus dem ALLSS-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Symptomskala	Blinatumomab (N = 223)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 86)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Dauer bis zur Verschlechterung des Gesamtscores aus dem ALLSS-Fragebogen								
Gesamtscore: Verschlechterung um 7,2 Punkten	222	93 (41,9)	2,79 [1,6; 13,8]	86	51 (59,3)	1,15 [0,9; 1,5]	0,51 [0,35; 0,72]	< 0,001
Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragebogen								
Fatigue (Müdigkeit)	222	102 (45,9)	3,2 [1,4; 11,5]	86	53 (61,6)	0,5 [0,5; 1,1]	0,54 [0,39; 0,77]	< 0,001
Fatigue (Schwäche)	222	104 (46,8)	2,5 [1,0; 11,5]	86	59 (68,6)	0,5 [0,5; 1,0]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001

Symptomskala	Blinatumomab (N = 223)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 86)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Blutungen	222	60 (27,0)	n. b. [8,1; n. b.]	86	27 (31,4)	n. b. [2,4; n. b.]	0,78 [0,49; 1,24]	0,26
Hämatome	222	58 (26,1)	n. b. [8,1; n. b.]	86	38 (44,2)	2,3 [0,9; n. b.]	0,50 [0,33; 0,76]	< 0,001
Gelenk- oder Knochenschmerzen	222	108 (48,6)	2,4 [1,4; 3,9]	86	40 (46,5)	1,4 [1,0; n. b.]	0,87 [0,60; 1,27]	0,41
Fieber	222	149 (67,1)	0,5 [0,3; 0,5]	86	59 (68,6)	0,5 [0,5; 0,9]	1,09 [0,80; 1,49]	0,96
Infektanfälligkeit	222	120 (54,1)	1,5 [1,0; 3,0]	86	58 (67,4)	0,6 [0,5; 1,1]	0,65 [0,47; 0,90]	0,006
Appetitlosigkeit	222	124 (55,9)	1,4 [1,0; 2,0]	86	53 (61,6)	0,5 [0,4; 1,4]	0,68 [0,49; 0,95]	0,019
Nachtschweiß	222	109 (49,1)	1,9 [1,0; 6,5]	86	43 (50,0)	1,4 [0,9; n. b.]	0,97 [0,68; 1,40]	0,77
Geschwollene Lymphknoten	222	38 (17,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	86	17 (19,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,72 [0,40; 1,29]	0,26
Juckreiz	222	90 (40,5)	4,9 [2,5; 6,0]	86	38 (44,2)	2,3 [0,9; n. b.]	0,62 [0,42; 0,92]	0,017

Symptomskala	Blinatumomab (N = 223)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 86)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Atemnot	222	74 (33,3)	n. b. [5,0; n. b.]	86	41 (47,7)	1,9 [1,0; 2,6]	0,57 [0,38; 0,85]	0,004
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Quelle: Anhang 4-G								

Der ALLSS-Fragebogen wurde spezifisch zur Erfassung krankheitsspezifischer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit ALL entwickelt und wird hier ergänzend herangezogen. Unter der Behandlung mit Blinatumomab waren über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie von einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtscores um 7,2 Punkte betroffen (41,9 % vs. 59,3 %). Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war im Blinatumomab-Arm signifikant verlängert: Im Median betrug die Zeit bis zur Verschlechterung 2,79 Monate unter Blinatumomab vs. 1,15 Monate unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51; [0,35; 0,72]; $p < 0,001$).

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Blinatumomab zeigte sich darüber hinaus bei mehreren Einzelsymptomen. Die Zeit bis zur Verschlechterung war unter Blinatumomab verlängert für Fatigue (Müdigkeit) (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,39; 0,77]; $p < 0,001$), Fatigue (Schwäche) (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,35; 0,68]; $p < 0,001$), Hämatome (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,50 [0,33; 0,76]; $p < 0,001$), Infektanfälligkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,65 [0,47; 0,90]; $p = 0,006$), Appetitlosigkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,68 [0,49; 0,95]; $p = 0,019$), Juckreiz (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,62 [0,42; 0,92]; $p = 0,017$) sowie Atemnot (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,38; 0,85]; $p = 0,004$). Weitere Symptome wie Blutungen, Gelenk- oder Knochenschmerzen, Fieber, Nachtschweiß und geschwollene Lymphknoten zeigten einen deutlichen Trend zugunsten von Blinatumomab.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen und dem supportiv dargestellten ALLSS-Fragebogen in ihrer Konsistenz den klinischen Nutzen einer Behandlung mit Blinatumomab hinsichtlich der Reduktion krankheits- und therapieassoziiierter Morbidität.

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für die Auswertung des Endpunkts Lebensqualität wurde die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand und die folgenden 6 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben: • Körperliche Funktion • Kognitive Funktion • Emotionale Funktion • Soziale Funktion • Rollenfunktion • (Finanzielle Schwierigkeiten) Mithilfe von Score-Punkten (1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig, 4 = sehr) wurden die Fragen von den Patientinnen und Patienten bewertet und umgerechnet auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität darstellt. Wenn mehr als die Hälfte der Fragen in einer Skala beantwortet wurden, gelten die Patientinnen und Patienten als compliant. Fehlten mehr als die Hälfte der Antworten der Fragen von einer Skala, wurde der Bereich oder die Einzelfrage als fehlend gewertet. Die Analyse des Endpunkts Lebensqualität erfolgt zunächst deskriptiv anhand der Rücklaufquoten für die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie aller

Studie	Operationalisierung
	Funktionsskalen. Die Rücklaufquote wird dabei definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population, die den jeweiligen Fragebogen zu den vorgesehenen Zeitpunkten ausgefüllt haben, dividiert durch die Anzahl der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus wird folgende Hauptanalyse durchgeführt: – <u>(Responderanalyse) Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität</u>, definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung der Patientinnen und Patienten und Eintreten einer Abnahme der Scores um 10 Punkte. Für die Analyse wurde das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, der nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Die Analysen bezogen sich auf das EORTC QLQ-C30-Analyse-Set, welches alle randomisierte Patientinnen und Patienten mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands und aller berücksichtigten Funktionsskalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste.

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-40 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Da es sich bei der TOWER-Studie um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung durch die behandelnden Personen nicht zu erwarten ist. Darüber hinaus wurde die MID von 10 Punkten spezifisch für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgeleitet und berücksichtigt. Die Analyse umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten (FAS) mit Baseline-Werten und mindestens einer Post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung, womit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Skalen aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % (vgl. Tabelle 4-41). Dies ermöglicht eine Bewertung des Endpunkts Lebensqualität mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der Lebensqualität, da der Endpunkt anhand adäquater Methoden erhoben wurde. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig eingestuft.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der TOWER-Studie dargestellt. Die Bewertung der Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erfolgte anhand der Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Rücklaufquoten wurden berechnet, indem die Anzahl der Patientinnen und Patienten im FAS, die den Fragebogen zu einem bestimmten Zeitpunkt ausgefüllt haben, durch die Anzahl der zu diesem Zeitpunkt noch aktiv an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten dividiert wurde.

Die Rücklaufquoten für die Skala des allgemeinen Gesundheitszustands sowie für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten lagen in beiden Behandlungsarmen während der ersten beiden Behandlungszyklen überwiegend über 70 % und sind in Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Allgemeiner Gesundheitszustand				
Baseline	267	242 (90,64)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	60 (66,67)
Tag 1, Zyklus 2	153	140 (91,50)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Körperliche Funktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	237 (91,86)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	78 (76,47)
Tag 29, Zyklus 1	218	164 (75,23)	90	62 (68,89)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	112 (81,16)	23	15 (65,22)
Emotionale Funktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	120 (83,92)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Kognitive Funktion				
Baseline	267	244 (91,39)	112	95 (84,82)
Tag 8, Zyklus 1	258	239 (92,64)	106	89 (83,96)

Funktionsskala Zeitpunkt	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	n (%)	N	n (%)
Tag 15, Zyklus 1	243	222 (91,36)	102	80 (78,43)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Soziale Funktion				
Baseline	267	245 (91,76)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	85 (80,19)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	78 (76,47)
Tag 29, Zyklus 1	218	165 (75,69)	90	61 (67,78)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	27 (84,38)
Tag 15, Zyklus 2	143	122 (85,31)	27	21 (77,78)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Rollenfunktion				
Baseline	267	243 (91,01)	112	93 (83,04)
Tag 8, Zyklus 1	258	234 (90,70)	106	86 (81,13)
Tag 15, Zyklus 1	243	219 (90,12)	102	76 (74,51)
Tag 29, Zyklus 1	218	166 (76,15)	90	58 (64,44)
Tag 1, Zyklus 2	153	142 (92,81)	32	26 (81,25)
Tag 15, Zyklus 2	143	121 (84,62)	27	20 (74,07)
Tag 29, Zyklus 2	138	111 (80,43)	23	15 (65,22)
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline	267	241 (90,26)	112	94 (83,93)
Tag 8, Zyklus 1	258	235 (91,09)	106	84 (79,25)
Tag 15, Zyklus 1	243	220 (90,53)	102	79 (77,45)
Tag 29, Zyklus 1	218	165 (75,69)	90	59 (65,56)
Tag 1, Zyklus 2	153	141 (92,16)	32	26 (81,25)
Tag 15, Zyklus 2	143	119 (83,22)	27	22 (81,48)
Tag 29, Zyklus 2	138	110 (79,71)	23	15 (65,22)
Quelle: Anhang 4-G				

In der folgenden Tabelle 4-42 wird die Dauer bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte dargestellt.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responderanalyse)

Lebensqualität								
Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen um 10 Punkte								
Funktionsskala	Blinatumomab (N = 247)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 95)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR^a [95 %-KI]	p-Wert^b
Allgemeiner Gesundheitszustand	240	99 (41,3)	8,1 [2,8; n. b.]	95	50 (52,6)	1,0 [0,5; 1,8]	0,60 [0,42; 0,85]	0,003
Körperliche Funktion	241	126 (52,3)	1,5 [1,0; 3,1]	94	59 (62,8)	0,9 [0,5; 1,0]	0,69 [0,50; 0,95]	0,015
Rollenfunktion	241	139 (57,7)	1,0 [0,6; 1,8]	91	66 (72,5)	0,5 [0,3; 1,0]	0,60 [0,44; 0,81]	< 0,001
Emotionale Funktion	241	73 (30,3)	11,5 [6,7; n. b.]	94	35 (37,2)	2,8 [1,5; n. b.]	0,61 [0,40; 0,93]	0,020
Kognitive Funktion	242	126 (52,1)	2,0 [1,4; 3,2]	95	58 (61,1)	0,9 [0,5; 1,4]	0,67 [0,48; 0,92]	0,006

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

Soziale Funktion	242	134 (55,4)	1,1 [1,0; 2,0]	94	53 (56,4)	1,0 [0,5; 1,8]	0,83 [0,60; 1,14]	0,210
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Quelle: Anhang 4-G								

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte auf den Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens trat bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, durchgängig seltener und später auf als bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit einer Chemotherapie.

Insbesondere zeigte sich unter Blinatumomab eine signifikant verlängerte Dauer bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands. Das Risiko für ein früheres Eintreten einer Verschlechterung war im Vergleich zur Chemotherapie signifikant reduziert (HR: 0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]; $p = 0,003$). Auch in weiteren Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ließ sich unter Blinatumomab eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung beobachten. Für die körperliche Funktion ergab sich ein HR von 0,69; (95 %-KI [0,50; 0,95]; $p = 0,015$), für die Rollenfunktion ein HR von 0,60 (95 % KI [0,44; 0,81]; $p < 0,001$), für die kognitive Funktion ein HR von 0,67 (95 %-KI [0,48; 0,92]; $p = 0,006$) und für die emotionale Funktion ein HR von 0,61 (95 %-KI [0,40; 0,93]; $p = 0,020$). Für die Skala soziale Funktion HR von 0,83 (95 %-KI [0,60; 1,14]) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein Trend zugunsten von Blinatumomab.

Insgesamt wies Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie eine signifikant längere Dauer bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf, insbesondere in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand und die Mehrheit der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.1.7 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

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

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten

Studie	Operationalisierung
TOWER (0010331)	Es wurde der Anteil an Patienten und Patientinnen mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn bestimmt. UE wurden operationalisiert als Ereignisse die zwischen der ersten Infusion der Studienmedikation und innerhalb der letzten 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation oder der Nachuntersuchung (je nachdem, was später stattfand) auftraten. UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.0 erfasst. Folgende UE wurden berichtet: - Gesamtraten • UE • SUE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten • UE ohne Progressionsereignisse • SUE ohne Progressionsereignisse • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse • UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten ohne Progressionsereignisse - UE von besonderem Interesse (basierend auf der Fachinformation (7) und therapiespezifische UE) nach Therapiebeginn • Neurologische Ereignisse • Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine release syndrome, CRS) • Infusionsreaktionen • Infektionen • Zytopenie • Neutropenie • Medikationsfehler • Tumorlyse-Syndrom • Kapillarleck-Syndrom • Lymphopenie • Erniedrigte Immunglobulinwerte • Erhöhte Leberwerte - UE nach SOC und PT • UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten • SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei

mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten <u>Statistische Methoden</u> Die Analyse basiert auf dem Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set, SAS). Zur Analyse der UE wurde das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich sicherheitsrelevanter Endpunkte bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. UE von besonderem Interesse wurden anhand der MedDRA-Kodierung Version 18.1 eingestuft. Alle sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst. Quelle: (11)
--

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TOWER (00103311)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-44 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie TOWER (00103311) ist eine RCT und entspricht nach der in der VerfO des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (9). Für die Auswertung wurde das Sicherheits-Analyse-Set (Safety Analysis Set, SAS) herangezogen. Dieses schließt alle Patientinnen und Patienten ein, die randomisiert wurden und eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und die entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.

Die Studienunterlagen enthalten eine so detaillierte Dokumentation der Patientinnen und Patienten mit Protokollverletzungen sowie der als „Lost to Follow-up“ klassifizierten Fälle, dass der potenzielle Einfluss dieser Gruppen auf die Gesamtergebnisse nachvollziehbar und abschätzbar ist. Damit wurde das Prinzip der intention-to-treat-Analyse (ITT-Prinzip) gewahrt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse der sicherheitsrelevanten Endpunkte einschließlich einzelner Komponenten aus der TOWER-Studie wiedergegeben.

Gesamtraten

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
UE	267	263 (98,5)	0,1 [n. b.;	109	108 (99,1)	0,1 [n. b.;	1,03 [0,82;	0,910

Endpunkt	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
			n. b.]			n. b.]	1,30]	
SUE	267	165 (61,8)	1,5 [1,3; 2,5]	109	48 (44,0)	1,9 [1,1; n. b.]	1,06 [0,76; 1,47]	0,747
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	267	231 (86,5)	0,3 [0,2; 0,4]	109	100 (91,7)	0,2 [0,2; 0,3]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002
UE, die zum Therapie- abbruch der Studien- medikation führten	267	33 (12,4)	n. b. [13,2; n. b.]	109	9 (8,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,07 [0,51; 2,26]	0,857
UE, die zum Tod führten	267	51 (19,1)	n. b. [14,1; n. b.]	109	19 (17,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,77 [0,45; 1,31]	0,329
UE ohne Progressions- ereignisse	267	263 (98,5)	0,1 [n. b.; n. b.]	109	108 (99,1)	0,1 [n. b.; n. b.]	1,03 [0,82; 1,30]	0,910
SUE ohne Progressions- ereignisse	267	164 (61,4)	1,5 [1,3; 2,5]	109	48 (44,0)	1,9 [1,1; n. b.]	1,05 [0,76; 1,47]	0,763
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressions- ereignisse	267	231 (86,5)	0,3 [0,2; 0,4]	109	100 (91,7)	0,2 [0,2; 0,3]	0,69 [0,54; 0,88]	0,002
UE, die zum Therapie- abbruch der Studien- medikation	267	32 (12,0)	n. b. [13,2; n. b.]	109	9 (8,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,03 [0,48; 2,18]	0,941

Endpunkt	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
fürten ohne Progressions- ereignisse								
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Quelle: Anhang 4-G								

Zur Analyse des Auftretens von UE nach Therapiebeginn wird das SAS herangezogen, welches 376 Patientinnen und Patienten umfasst, von denen 267 mit Blinatumomab und 109 mit Chemotherapie behandelt wurden.

Es zeigte sich bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil für Blinatumomab gegenüber Chemotherapie im Vergleichsarm (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002). Für die UE und SUE war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

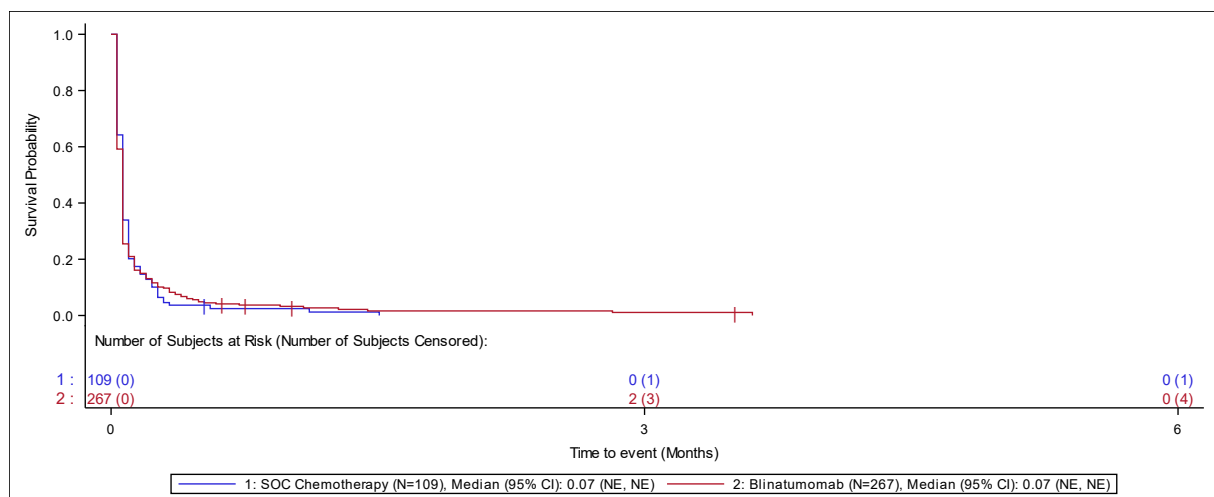


Abbildung 4-4: KM-Kurve für UE bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

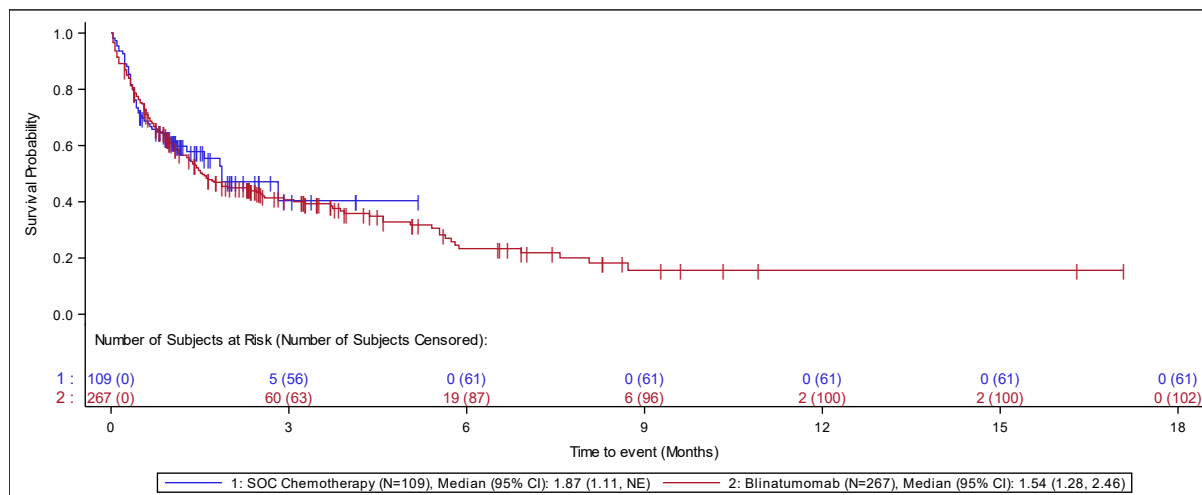


Abbildung 4-5: KM-Kurve für SUE bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

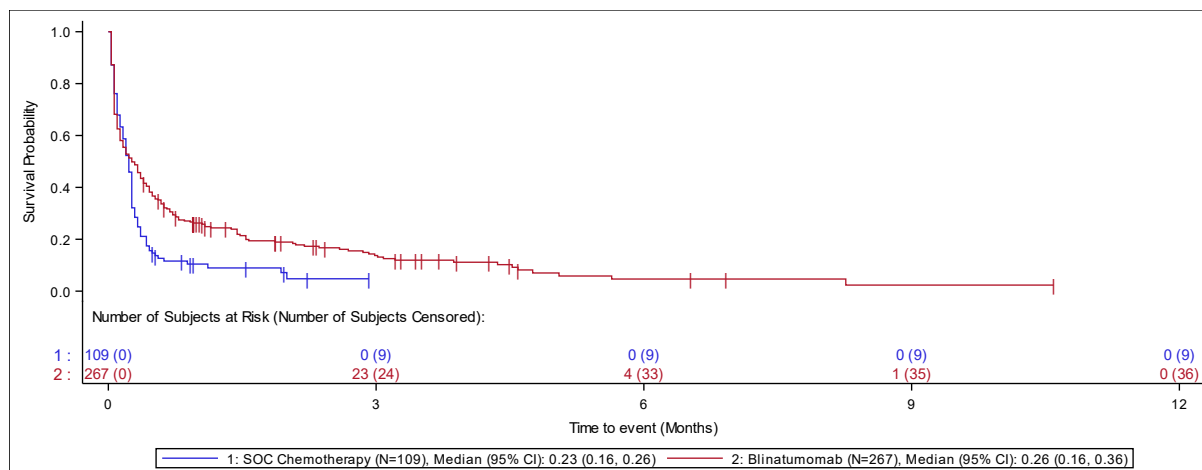


Abbildung 4-6: KM-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

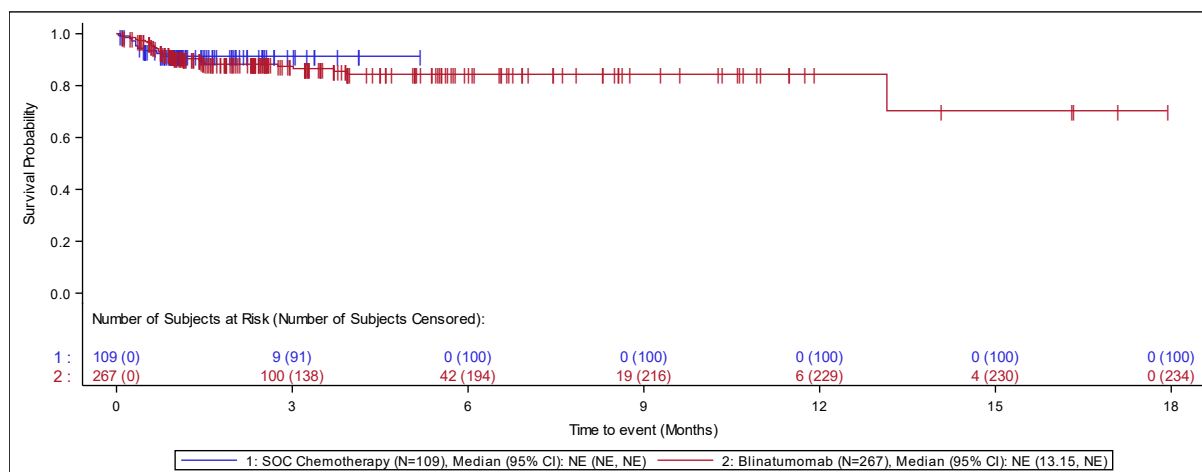


Abbildung 4-7: KM-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

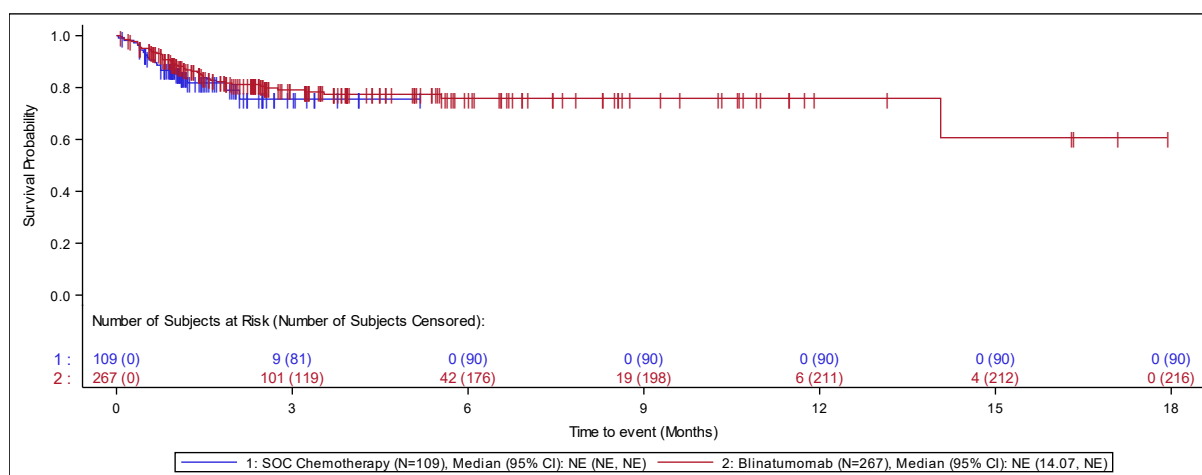


Abbildung 4-8: KM-Kurve für UE, die zum Tod führten bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

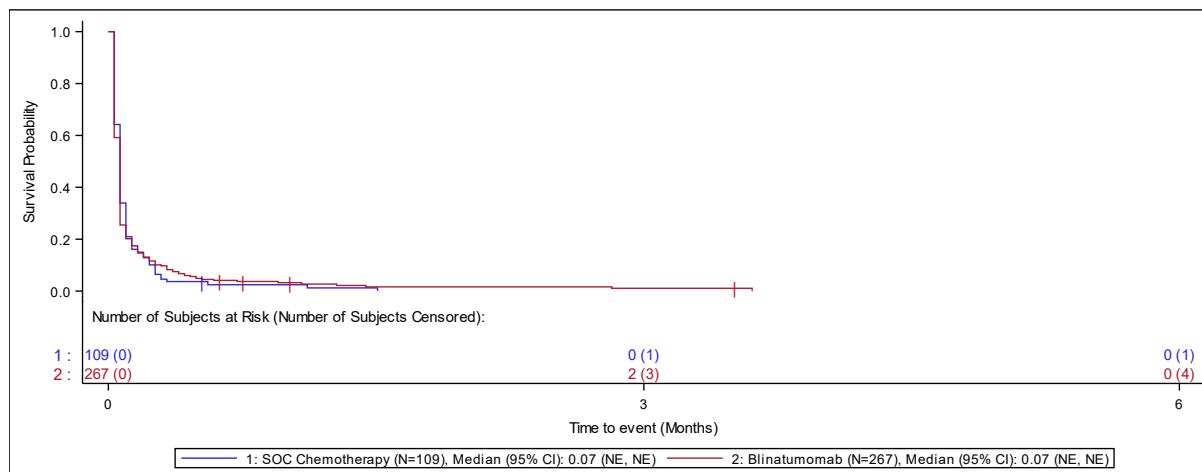


Abbildung 4-9: KM-Kurve für UE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

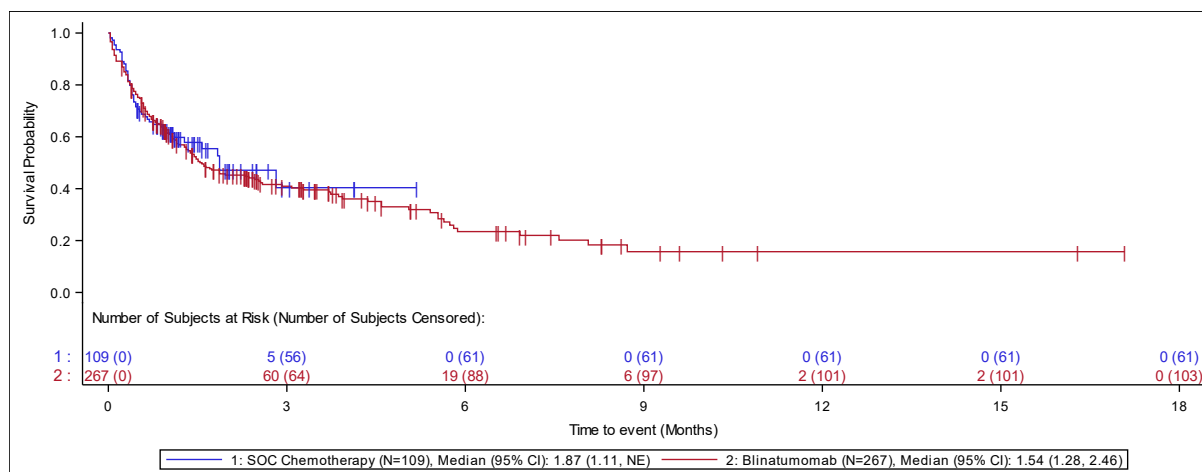


Abbildung 4-10: KM-Kurve für SUE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

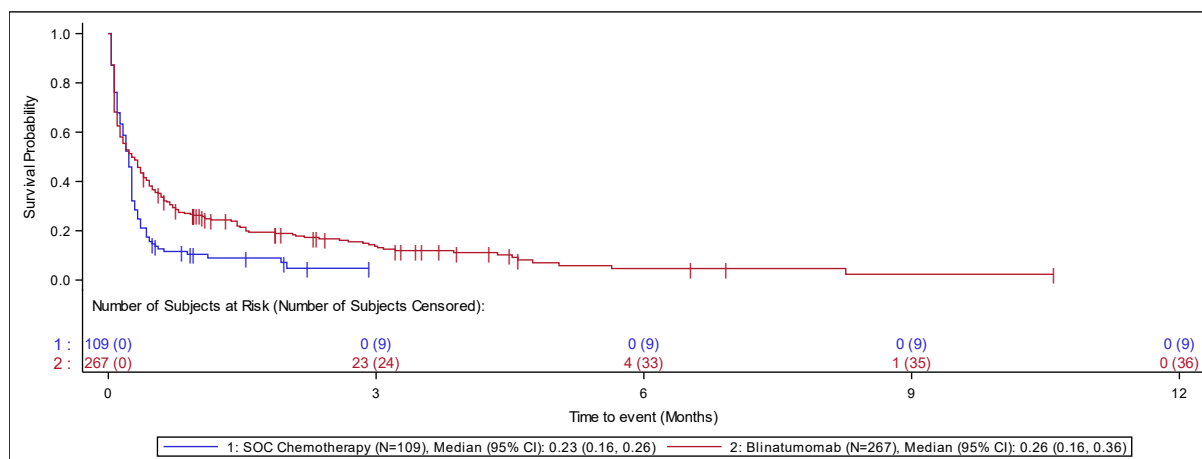


Abbildung 4-11: KM-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) UE ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

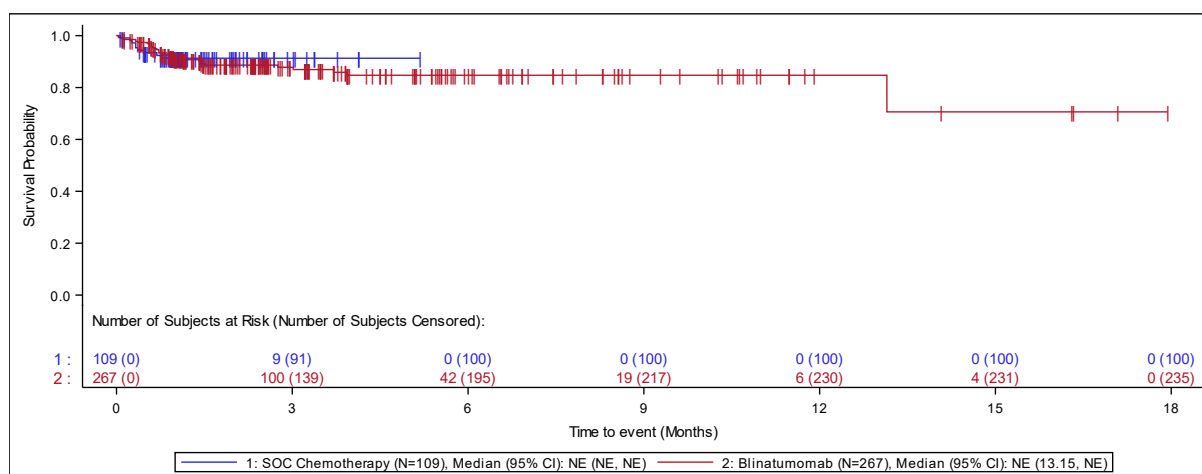


Abbildung 4-12: KM-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten ohne Progressionsereignisse bei Patientinnen und Patienten im SAS der TOWER-Studie

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zu UE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE von besonderem Interesse	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum, Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Neurologische Ereignisse								
Gesamt	267	163 (61,0)	0,9 [0,5; 1,4]	109	53 (48,6)	1,3 [0,7; n. b.]	1,23 [0,90; 1,69]	0,187
Schwerwiegend	267	18 (6,7)	n. b. [13,2; n. b.]	109	2 (1,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,62 [0,60; 11,48]	0,184
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	25 (9,4)	n. b. [13,2; n. b.]	109	9 (8,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,90 [0,42; 1,96]	0,793
Zytokinfreisetzungs-Syndrom								
Gesamt	267	43 (16,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	< 0,001
Schwerwiegend	267	10 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,059
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	13 (4,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,035
Infusionsreaktionen								
Gesamt	267	129 (48,3)	2,9 [1,4; n. b.]	109	12 (11,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	5,23 [2,89; 9,47]	< 0,001
Schwerwiegend	267	3 (1,1)	n. b. [n. b.;	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.;	n. b.	0,251

UE von besonderem Interesse	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum, Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
			n. b.]			n. b.]		
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	17 (6,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	1 (0,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	6,70 [0,89; 50,66]	0,033
Infektionen								
Gesamt	267	171 (64,0)	1,3 [1,1; 1,9]	109	79 (72,5)	0,5 [0,4; 0,6]	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001
Schwerwiegend	267	75 (28,1)	7,4 [5,8; n. b.]	109	33 (30,3)	n. b. [2,0; n. b.]	0,51 [0,33; 0,80]	0,003
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	91 (34,1)	6,1 [5,5; n. b.]	109	57 (52,3)	1,1 [0,6; 2,0]	0,32 [0,22; 0,46]	< 0,001
Zytopenie								
Gesamt	267	160 (59,9)	1,2 [0,6; 2,1]	109	79 (72,5)	0,3 [0,2; 0,3]	0,57 [0,43; 0,76]	< 0,001
Schwerwiegend	267	34 (12,7)	n. b. [14,1; n. b.]	109	17 (15,6)	n. b. [2,8; n. b.]	0,47 [0,26; 0,87]	0,014
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	141 (52,8)	2,1 [1,1; 3,1]	109	74 (67,9)	0,3 [0,3; 0,4]	0,53 [0,40; 0,71]	< 0,001
Neutropenie								
Gesamt	267	111 (41,6)	4,8 [2,6; 6,7]	109	70 (64,2)	0,4 [0,3; 0,4]	0,38 [0,28; 0,53]	< 0,001
Schwerwiegend	267	28	n. b.	109	15	n. b.	0,45	0,015

UE von besonderem Interesse	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum, Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
		(10,5)	[14,1; n. b.]		(13,8)	[2,8; n. b.]	[0,23; 0,87]	
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	101 (37,8)	5,0 [3,9; n. b.]	109	63 (57,8)	0,4 [0,3; 1,0]	0,40 [0,28; 0,55]	< 0,001
Medikationsfehler								
Gesamt	267	12 (4,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,033
Schwerwiegend	267	12 (4,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,033
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	4 (1,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,261
Tumorlyse-Syndrom								
Gesamt	267	10 (3,7)	n. b. [13,9; n. b.]	109	1 (0,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3,39 [0,43; 26,90]	0,220
Schwerwiegend	267	3 (1,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,306
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	8 (3,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	1 (0,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3,05 [0,38; 24,56]	0,271
Kapillarleck-Syndrom								
Gesamt	267	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b.

UE von besonderem Interesse	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum, Ereignis in Monaten [95 %- KI]	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %- KI]	HR ^a [95 %- KI]	p-Wert ^b
Schwerwiegend	267	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b.
Lymphopenie								
Gesamt	267	5 (1,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	4 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,38 [0,09; 1,54]	0,160
Schwerwiegend	267	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	4 (1,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	4 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,32 [0,07; 1,43]	0,116
Erniedrigte Immunglobulinwerte								
Gesamt	267	26 (9,7)	n. b. [8,3; n. b.]	109	2 (1,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,15 [0,49; 9,49]	0,303
Schwerwiegend	267	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	7 (2,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,445
Erhöhte Leberwerte								
Gesamt	267	58 (21,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	27 (24,8)	n. b. [3,0; n. b.]	0,82 [0,51; n. b.]	0,370

UE von besonderem Interesse	Blinatumomab (N = 267)			Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)			Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
			n. b.]			n. b.]	1,30]	
Schwerwiegend	267	3 (1,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,280
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	267	34 (12,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	109	16 (14,7)	n. b. [3,0; n. b.]	0,83 [0,46; 1,51]	0,537
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage-Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Der p-Wert wurde mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests ermittelt, welcher nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Quelle: Anhang 4-G								

Für neurologische Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Jedoch wurden unter Blinatumomab häufiger neurologische Ereignisse berichtet (61,0 % vs. 48,6 %), klinisch besonders relevante schwere neurologische Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten jedoch in einem vergleichbaren Umfang auf (9,4 % vs. 8,3 %).

Für das CRS zeigte sich sowohl für jeglichen Schweregrad als auch für schwere Ereignisse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p-Wert: < 0,001 und p-Wert: 0,035). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte jeweils kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden. Ein CRS wurde bei 16,1 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet (vs. 0 % unter Chemotherapie), bei 4,9 % der Patientinnen und Patienten war dies jedoch schwer (CTCAE Grad ≥ 3).

Für Infusionsreaktionen zeigte sich sowohl für jeglichen Schweregrad ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Behandlung mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,23 [2,89; 9,47]; p < 0,001) als auch für schwere Infusionsreaktionen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 6,70 [0,89; 50,66]; p = 0,033). Infusionsreaktionen wurden bei 48,3 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet (vs. 11,0 % unter Chemotherapie), bei 6,4 % der Betroffenen war dies schwer (CTCAE Grad ≥ 3).

Für Infektionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,37; 0,65]; $p < 0,001$). Der statistisch signifikante Vorteil für die Behandlung mit Blinatumomab zeigte sich ebenfalls in den schwerwiegenden Infektionen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,80]; $p = 0,003$) und den klinisch besonders relevanten schweren Infektionen von CTCAE Grad ≥ 3 (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,22; 0,46]; $p < 0,001$). Infektionen wurden bei 64,0 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, wohingegen diese bei 72,5 % der mit einer Chemotherapie Behandelten auftraten. Weniger Ereignisse unter Blinatumomab traten auch bei den schwerwiegenden Infektionen (28,1 % unter Blinatumomab vs. 30,3 % unter Chemotherapie). Klinisch besonders relevante schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) traten unter Blinatumomab um fast 20 % seltener auf (34,1 % unter Blinatumomab vs. 52,3 % unter Chemotherapie).

Für die Zytopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,43; 0,76]; $p < 0,001$). Der statistisch signifikante Vorteil für die Behandlung mit Blinatumomab zeigte sich ebenfalls in der schwerwiegenden Zytopenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,26; 0,87]; $p = 0,014$) und der schweren Zytopenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,40; 0,71]; $p < 0,001$). Eine Zytopenie wurde bei 59,9 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, wohingegen diese bei 72,5 % der mit einer Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten auftraten. SUE traten unter Blinatumomab bei 12,7 % der Patientinnen und Patienten auf, unter Chemotherapie traten diese bei 15,6 % auf. Schwere Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) wurden bei 52,8 % im Blinatumomab-Arm berichtet, unter Chemotherapie bei 67,9 %.

Für die Neutropenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Blinatumomab (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,28; 0,53]; $p < 0,001$). Dieser zeigte sich ebenfalls in der schwerwiegenden Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,23; 0,87]; $p = 0,015$) und in der schweren Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,28; 0,55]; $p < 0,001$). Eine Neutropenie wurde bei 41,6 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet, unter Chemotherapie bei 64,2 %. Eine schwerwiegende Neutropenie trat unter Blinatumomab bei 10,5 %, unter einer Chemotherapie bei 13,8 % der Patientinnen und Patienten auf. Eine schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3) trat unter Blinatumomab bei 37,8 % der Betroffenen auf, wohingegen sie unter Chemotherapie bei 57,8 % der Patientinnen und Patienten berichtet wurde.

Für Medikationsfehler jeglichen Schweregrads und schwere Medikationsfehler (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p-Wert jeweils: 0,033). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte jeweils kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden. Es traten unter Blinatumomab bei 4,5 % der Patientinnen und Patienten Ereignisse auf (vs. 0,0 % unter Chemotherapie). Diese waren bei 1,5 % der Patientinnen und Patienten schwer.

Es traten keine weiteren statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede für die UE von besonderem Interesse auf.

Die KM-Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

UE nach SOC und PT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zu UE nach SOC und PT jeglichen Grades aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt (SOC)	183 (68,5)	0,52 [0,39; 0,79]	83 (76,1)	0,26 [0,20; 0,30]	0,64 [0,49; 0,84]	< 0,001
Anämie	69 (25,8)	n. b. [11,90; n. b.]	46 (42,2)	1,93 [0,79; n. b.]	0,53 [0,37; 0,78]	< 0,001
Febrile Neutropenie	64 (24,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	43 (39,4)	2,82 [1,77; n. b.]	0,48 [0,32; 0,71]	< 0,001
Neutropenie	53 (19,9)	n. b. [8,26; n. b.]	33 (30,3)	n. b. [2,30; n. b.]	0,39 [0,25; 0,62]	< 0,001
Thrombozytopenie	47 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	32 (29,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,53 [0,34; 0,84]	0,006
Augenerkrankungen						
Gesamt (SOC)	27 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (13,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,51 [0,26; 1,00]	0,047
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt (SOC)	150 (56,2)	1,21 [0,95; 2,13]	87 (79,8)	0,23 [0,10; 0,26]	0,37 [0,28; 0,49]	< 0,001
Diarrhö	58 (21,7)	n. b. [11,28; n. b.]	38 (34,9)	n. b. [1,67; n. b.]	0,39 [0,25; 0,59]	< 0,001
Übelkeit	51 (19,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	46 (42,2)	1,61 [1,02; n. b.]	0,28 [0,19; 0,43]	< 0,001
Obstipation	34 (12,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	27 (24,8)	n. b. [1,90; n. b.]	0,40 [0,24; 0,68]	< 0,001
Erbrechen	33 (12,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	26 (23,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,21 [0,12; 0,38]	< 0,001
Stomatitis	18 (6,7)	n. b. [11,80; n. b.]	14 (12,8)	n. b. [2,79; n. b.]	0,32 [0,15; 0,69]	0,002

UE nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Abdominalschmerz	17 (6,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	19 (17,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,25 [0,13; 0,49]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Fieber	159 (59,6)	0,69 [0,36; 1,34]	49 (45,0)	1,70 [1,08; 2,62]	1,56 [1,13; 2,16]	0,011
Schüttelfrost	19 (7,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	12 (11,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,46 [0,21; 0,99]	0,042
Schleimhaut- entzündung	9 (3,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	14 (12,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,19 [0,08; 0,47]	< 0,001
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt (SOC)	63 (23,6)	n. b. [7,74; n. b.]	4 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	5,38 [1,95; 14,86]	< 0,001
Zytokin- Freisetzung- syndrom	38 (14,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	< 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt (SOC)	171 (64,0)	1,31 [1,05; 1,90]	79 (72,5)	0,49 [0,39; 0,62]	0,49 [0,37; 0,65]	< 0,001
Pneumonie	16 (6,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	16 (14,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,22 [0,10; 0,49]	< 0,001
Untersuchungen						
Thrombozytenzahl vermindert	17 (6,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (11,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,43 [0,20; 0,92]	0,025
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,28 [0,12; 0,69]	0,003
Transaminasen erhöht	10 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,046
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt (SOC)	113 (42,3)	n. b. [1,90; n. b.]	57 (52,3)	0,82 [0,49; 2,82]	0,69 [0,50; 0,95]	0,022
Hypokaliämie	45 (16,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	30 (27,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,47 [0,29; 0,76]	0,002

UE nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientin- nen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Hypomagnesiämie	29 (10,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	18 (16,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,54 [0,30; 0,99]	0,044
Appetit vermindert	18 (6,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	15 (13,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,14; 0,59]	< 0,001
Hypalbuminämie	13 (4,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,40 [0,18; 0,92]	0,025
Hypokalzämie	10 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	9 (8,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,40 [0,16; 1,01]	0,045
Erkrankungen des Nervensystems						
Tremor	26 (9,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt (SOC)	35 (13,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	24 (22,0)	n. b. [2,59; n. b.]	0,38 [0,22; 0,65]	< 0,001
Akute Nierenschädigung	11 (4,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	8 (7,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,37 [0,15; 0,96]	0,033
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Schmerzen im Oropharynx	13 (4,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	7 (6,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,27 [0,09; 0,79]	0,011
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt (SOC)	89 (33,3)	n. b. [3,84; n. b.]	41 (37,6)	2,72 [1,25; n. b.]	0,64 [0,43; 0,93]	0,019
Ausschlag	19 (7,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (11,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,46 [0,22; 0,95]	0,032
a. Dargestellt werden UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten. b: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt der Behandlung)/30,5 c: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-47 fasst UE nach SOC und PT zusammen, die bei mindestens 10 % Patientinnen und Patienten eines Studienarmes und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Blinatumomab zeigte sich in folgenden SOC und PT:

- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,49; 0,84]; $p < 0,001$)
 - PT: Anämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,37; 0,78]; $p < 0,001$)
 - PT: Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,32; 0,71]; $p < 0,001$)
 - PT: Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,25; 0,62]; $p < 0,001$)
 - PT: Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,53 [0,34; 0,84]; $p = 0,006$)
- SOC (Gesamt) Augenerkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,26; 1,00]; $p = 0,047$)
- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,28; 0,49]; $p < 0,001$)
 - PT: Diarrhö (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,25; 0,59]; $p < 0,001$)
 - PT: Übelkeit (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,19; 0,43]; $p < 0,001$)
 - PT: Obstipation (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,24; 0,68]; $p < 0,001$)
 - PT: Erbrechen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,21 [0,12; 0,38]; $p < 0,001$)
 - PT: Stomatitis (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,15; 0,69]; $p = 0,002$)
 - PT Abdominalschmerz (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,25 [0,13; 0,49]; $p < 0,001$)
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - PT: Schüttelfrost (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,21; 0,99]; $p = 0,042$)
 - PT: Schleimhautentzündung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,19 [0,08; 0,47]; $p < 0,001$)
- SOC (Gesamt) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,37; 0,65]; $p < 0,001$)
 - PT: Pneumonie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,22 [0,10; 0,49]; $p < 0,001$)
- SOC Untersuchungen
 - PT: Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,43 [0,20; 0,92]; $p = 0,025$)

- PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,12; 0,69]; p = 0,003)
- SOC (Gesamt) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,022)
 - PT: Hypokaliämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,47 [0,29; 0,76]; p = 0,002)
 - PT: Hypomagnesiämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,30; 0,99]; p = 0,044)
 - PT: Appetit vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,14; 0,59]; p < 0,001)
 - PT: Hypalbuminämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,18; 0,92]; p = 0,025)
 - PT: Hypokalzämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,40 [0,16; 1,01]; p = 0,045)
- SOC (Gesamt) Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,22; 0,65]; p < 0,001)
 - PT: Akute Nierenschädigung (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,37 [0,15; 0,96]; p = 0,033)
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - PT: Schmerzen im Oropharynx (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,27 [0,09; 0,79]; p = 0,011)
- SOC (Gesamt) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,64 [0,43; 0,93]; p = 0,019)
 - PT: Ausschlag (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,46 [0,22; 0,95]; p = 0,032)

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten einer Chemotherapie zeigte sich in folgenden SOC und PT:

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - PT: Fieber (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,56 [1,13; 2,16]; p = 0,011)
- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Immunsystems (HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,38 [1,95; 14,86]; p < 0,001)
 - PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom (p < 0,001). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden.

- SOC Untersuchungen
 - PT: Transaminasen erhöht: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,046$). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden.
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
 - PT: Tremor: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,001$). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden.

Insgesamt zeigten sich unter der Blinatumomab-Therapie bei deutlich mehr UE nach SOC und PT Vorteile im Vergleich zur Chemotherapie.

KM-Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUE nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt (SOC)	36 (13,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	17 (15,6)	n. b. [2,82; n. b.]	0,54 [0,29; 0,98]	0,040
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt (SOC)	75 (28,1)	7,44 [5,80; n. b.]	33 (30,3)	n. b. [2,03; n. b.]	0,51 [0,33; 0,80]	0,003
a: Dargestellt werden SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten. b: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt - Startzeitpunkt der Behandlung)/30,5 c: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-48 fasst SUE nach SOC und PT zusammen, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Blinatumomab zeigte sich in folgenden SOC und PT:

- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,54 [0,29; 0,98]; p = 0,040)
- SOC (Gesamt) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003)

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zugunsten einer Chemotherapie.

Die KM-Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT (TOWER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt (SOC)	154 (57,7)	1,31 [0,75; 2,20]	75 (68,8)	0,30 [0,26; 0,36]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001
Febrile Neutropenie	57 (21,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	38 (34,9)	n. b. [1,77; n. b.]	0,49 [0,32; 0,74]	< 0,001
Anämie	53 (19,9)	n. b. [11,90; n. b.]	38 (34,9)	n. b. [1,93; n. b.]	0,49 [0,32; 0,75]	< 0,001
Neutropenie	47 (17,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	29 (26,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,38 [0,23; 0,63]	< 0,001
Thrombozytopenie	39 (14,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	30 (27,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,49 [0,30; 0,79]	0,003
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt (SOC)	19 (7,1)	n. b. [11,80; n. b.]	15 (13,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,28 [0,13; 0,59]	< 0,001

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^a	Blinatumomab (N = 267)		Chemotherapie im Vergleichsarm (N = 109)		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt (SOC)	18 (6,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.	0,025
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt (SOC)	91 (34,1)	6,10 [5,54; n. b.]	57 (52,3)	1,11 [0,62; 2,03]	0,32 [0,22; 0,46]	< 0,001
Pneumonie	11 (4,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,12; 0,71]	0,004
Bakteriämie	2 (0,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 (5,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,11 [0,02; 0,54]	0,001
Untersuchungen						
Thrombozytenzahl vermindert	11 (4,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	13 (11,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,30 [0,13; 0,68]	0,002
Neutrophilenzahl erniedrigt	10 (3,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,28 [0,11; 0,68]	0,003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt (SOC)	38 (14,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	26 (23,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,49 [0,30; 0,82]	0,005
Hypokaliämie	9 (3,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	11 (10,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,29 [0,12; 0,70]	0,004
a: Dargestellt werden schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten. b: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt der Behandlung)/30,5 c: Aus dem stratifizierten Log-Rank-Test Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-49 fasst Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT zusammen, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten.

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten Blinatumomab zeigte sich in folgenden SOC und PT:

- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,60 [0,45; 0,80]; $p < 0,001$)
 - PT: Febrile Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,32; 0,74]; $p < 0,001$)
 - PT: Anämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,32; 0,75]; $p < 0,001$)
 - PT: Neutropenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,38 [0,23; 0,63]; $p < 0,001$)
 - PT: Thrombozytopenie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,30; 0,79]; $p = 0,003$)
- SOC (Gesamt) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,13; 0,59]; $p < 0,001$)
- SOC (Gesamt) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,32 [0,22; 0,46]; $p < 0,001$)
 - PT: Pneumonie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,12; 0,71]; $p = 0,004$)
 - PT: Bakteriämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,11 [0,02; 0,54]; $p = 0,001$)
- SOC Untersuchungen
 - PT: Thrombozytenzahl vermindert (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,30 [0,13; 0,68]; $p = 0,002$)
 - PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,28 [0,11; 0,68]; $p = 0,003$)
- SOC (Gesamt) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,49 [0,30; 0,82]; $p = 0,005$)
 - PT: Hypokaliämie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,29 [0,12; 0,70]; $p = 0,004$).

Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten einer Chemotherapie zeigte sich in folgenden SOC und PT: SOC (Gesamt) Erkrankungen des Immunsystems: Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied ($p = 0,025$). Aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vergleichsarm konnte kein Ausmaß mittels HR ermittelt werden.

Die KM-Kurven sind in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL wurde nur eine Studie herangezogen. Aus diesem Grund konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.

¹⁹ unbesetzt

- 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.

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

Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für TOWER

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Mortalität	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität									
EFS	•	•	•	•	•	•	•	•	•
CR	•	•	•	•	•	•	•	•	•
MRD	•	•	•	•	•	•	•	•	•
EORTC QLQ-C30	•	•	•	•	•	•	•	•	•
ALLSS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse									
UE ^a	•	•	•	•	•	•	•	•	•
• A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten, jegliche UE von besonderem Interesse, schwerwiegende UE von besonderem Interesse, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse, sowie häufige UE jeglichen Grades, SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.									

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 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 4-51: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (TOWER)

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Mortalität	0,6736	0,7894	0,9186	0,5467	0,5306	0,1578	0,5980	0,9375	0,2706
Morbidität									
EFS	0,6849	0,3229	0,1270	0,0729	0,4768	0,4752	0,0118	0,5060	0,2452
CR	0,5342	0,5071	0,5210	0,7900	0,1200	0,2422	0,1804	0,3139	0,6636
MRD									
Komplette MRD-Remission	0,4826	0,4957	0,7171	0,2252	0,0485	0,1772	0,3594	0,1516	0,7824
MRD-Remission	0,1315	0,1605	0,7990	0,1852	0,0755	0,1310	0,2867	0,5766	0,8920
Symptomatik									
<i>Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem ALLSS-Fragenbogen um 7,2 Punkte</i>									
Gesamtscore	0,4489	0,1006	0,3513	0,5976	0,0325	0,2002	0,4703	0,5343	0,4242
<i>Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen um 10 Punkte</i>									
Fatigue	0,2506	0,0428	0,0196	0,7253	0,6318	0,6365	0,1197	0,5913	0,5495
Schmerz	0,3272	0,5054	0,9381	0,5416	0,1697	0,3997	0,1872	0,1958	0,6749
Übelkeit und Erbrechen	0,0099	0,0156	0,1663	0,7426	0,1510	0,2271	0,1005	0,2052	0,9964
Atemnot	0,8207	0,7720	0,7695	0,1638	0,9431	0,4967	0,6515	0,7017	0,7559

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Appetitlosigkeit	0,0085	0,0334	0,0632	0,8125	0,8010	0,4246	0,0207	0,5127	0,3647
Insomnie	0,0012	0,0012	0,1653	0,5679	0,5220	0,4470	0,0030	0,9863	0,0755
Obstipation	0,1121	0,1159	0,0291	0,5819	0,1648	0,1935	0,4258	0,9682	0,8920
Diarrhö	0,4630	0,3660	0,0954	0,1287	0,8913	0,7104	0,0580	0,4115	0,5095
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
<i>Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragenbogen um 10 Punkte</i>									
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,4532	0,0564	0,2837	0,9404	0,3276	0,9576	0,0814	0,0353	0,4472
Körperliche Funktion	0,0233	0,0396	0,7950	0,1346	0,7479	0,8446	0,0072	0,1803	0,4643
Rollenfunktion	0,3794	0,2526	0,1956	0,9671	0,4935	0,3151	0,3437	0,7951	0,7204
Kognitive Funktion	0,1694	0,4721	0,1878	0,1867	0,3302	0,2826	0,0260	0,2061	0,3141
Emotionale Funktion	0,4512	0,4629	0,1022	0,2268	0,6271	0,6794	0,0519	0,7825	0,7249
Soziale Funktion	0,0487	0,1414	0,2751	0,4513	0,9794	0,8982	0,1548	0,9907	0,0711
Finanzielle Schwierigkeiten	0,0488	0,0682	0,9679	0,9421	0,4113	0,6439	0,6378	0,8923	0,6711
Sicherheit									
UE	0,5405	0,9306	0,2834	0,4096	0,1520	0,1224	0,7714	0,8995	0,3123
SUE	0,6694	0,4069	0,4328	0,2114	0,1572	0,6701	0,0069	0,7096	0,1773
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,6369	0,8384	0,8242	0,0953	0,4525	0,7264	0,6161	0,3117	0,0534

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	0,2488	0,6789	0,8718	0,8162	0,9870	0,4782	0,3257	0,6038	0,0206
UE ohne Progressionsereignisse	0,5405	0,9306	0,2834	0,4096	0,1520	0,1224	0,7714	0,8995	0,3123
SUE ohne Progressionsereignisse	0,6466	0,3780	0,4054	0,2100	0,1658	0,6881	0,0059	0,6957	0,1855
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	0,6369	0,8384	0,8242	0,0953	0,4525	0,7264	0,6161	0,3117	0,0534
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Progressionsereignisse	0,2932	0,7292	0,7634	0,8480	0,9871	0,4283	0,3590	0,6345	0,0246
UE von besonderem Interesse^a									
Neurologische Ereignisse	0,2059	0,5189	0,6673	0,3712	0,6205	0,4606	0,3600	0,8880	0,0243
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9997	0,9999
Infusionsreaktionen	0,3767	0,7911	0,4050	0,0914	0,4303	0,7340	0,4866	0,0421	0,4563
Infektionen	0,1421	0,2777	0,8457	0,8360	0,0379	0,0601	0,5569	0,2409	0,0848
Hämatopoetische Zytopenie	0,9338	0,7457	0,5829	0,1393	0,0492	0,3370	0,3470	0,9393	0,1810
Neutropenie	0,6759	0,9262	0,3122	0,7279	0,0867	0,6830	0,0902	0,9512	0,3365
Medikationsfehler	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9974
Tumorlyse-Syndrom	0,9932	0,9999	0,9941	0,9999	0,9932	0,9999	0,9942	0,9997	0,9957
Lymphopenie	0,6391	0,9164	0,6961	0,7100	0,6738	0,5246	0,5526	0,9943	0,4374

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Erniedrigte Immunglobulinwerte	0,9915	0,9305	0,9877	0,3889	0,9904	0,9999	0,9893	0,3415	0,9902
Erhöhte Leberwerte	0,6778	0,0763	0,5275	0,7222	0,7374	0,5571	0,4345	0,4914	0,2707
SUE von besonderem Interesse^a									
Neurologische Ereignisse	0,5425	0,9091	0,9623	0,8197	0,9901	0,9999	0,9641	0,3175	0,9906
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998
Infusionsreaktionen	0,9987	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9987	0,9999	0,9987
Infektionen	0,5382	0,5730	0,1949	0,2846	0,2200	0,3410	0,1940	0,4219	0,3164
Zytopenie	0,9932	0,6169	0,1451	0,4684	0,0029	0,0951	0,0189	0,6133	0,7924
Neutropenie	0,7963	0,9527	0,0093	0,5530	0,0016	0,0534	0,0134	0,9888	0,7107
Medikationsfehler	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9974
Tumorlyse-Syndrom	0,9999	0,9999	0,9987	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9990	0,9990
Erhöhte Leberwerte	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9989	0,9987
UE von besonderem Interesse (schwer [CTCAE Grad ≥ 3])^a									
Neurologische Ereignisse	0,2983	0,9468	0,8370	0,8279	0,1716	0,6633	0,6310	0,2055	0,2252
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9974
Infusionsreaktionen	0,9904	0,9999	0,9919	0,9999	0,9916	0,9999	0,9888	0,9919	0,9909
Infektionen	0,1698	0,6259	0,9286	0,2684	0,1184	0,1179	0,6087	0,5744	0,4672
Hämatopoetische Zytopenie	0,4675	0,7395	0,2648	0,2342	0,0631	0,4544	0,2618	0,8440	0,0642

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Neutropenie	0,4355	0,8171	0,1993	0,6754	0,1326	0,6855	0,0611	0,6489	0,3430
Medikationsfehler	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9986	0,9988	0,9986
Tumorlyse-Syndrom	0,9934	0,9999	0,9948	0,9999	0,9935	0,9999	0,9945	0,9998	0,9999
Lymphopenie	0,9704	0,9603	0,4945	0,7321	0,9445	0,6821	0,7924	0,9944	0,5703
Erniedrigte Immunglobulinwerte	0,9997	0,9999	0,9999	0,9999	0,9997	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999
Erhöhte Leberwerte	0,1175	0,1307	0,8067	0,9840	0,3377	0,5977	0,8944	0,9801	0,1413
UE nach SOC, PT									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
Gesamt (SOC)	0,5972	0,8948	0,4170	0,2341	0,1155	0,3536	0,8579	0,9968	0,3835
Anämie	0,2620	0,6348	0,3657	0,3346	0,5531	0,9656	0,7452	0,9376	0,3213
Febrile Neutropenie	0,9530	0,8383	0,8043	0,5275	0,0668	0,4885	0,1167	0,3315	0,0970
Neutropenie	0,7477	0,7637	0,0497	0,4315	0,5761	0,6438	0,2747	0,3038	0,5242
Thrombozytopenie	0,5624	0,9129	0,9355	0,1458	0,7438	0,3924	0,4643	0,8557	0,1491
<i>Augenerkrankungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,2356	0,3912	0,3546	0,8501	0,9901	0,1444	0,3423	0,9654	0,9211
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
Gesamt (SOC)	0,2695	0,1067	0,0368	0,4754	0,0152	0,0056	0,0421	0,8240	0,0058
Diarrhö	0,0210	0,0898	0,6715	0,1551	0,2079	0,1192	0,0620	0,9687	0,1198

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
Übelkeit	0,0034	0,0089	0,5013	0,0148	0,5478	0,4150	0,0473	0,7480	0,6627
Obstipation	0,5353	0,0468	0,1701	0,7194	0,1181	0,4378	0,4143	0,2254	0,0137
Erbrechen	0,8775	0,9119	0,2920	0,8343	0,2477	0,4692	0,2809	0,4758	0,5110
Stomatitis	0,2754	0,7200	0,1918	0,3290	0,4064	0,6412	0,1370	0,0207	0,6401
Abdominalschmerz	0,4738	0,9521	0,1024	0,0267	0,1615	0,1306	0,7360	0,2997	0,3315
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
Fieber	0,7844	0,2167	0,4518	0,6215	0,4425	0,4583	0,8047	0,6067	0,3122
Schüttelfrost	0,4242	0,1758	0,1984	0,5355	0,8114	0,5725	0,2777	0,7692	0,0282
Schleimhautentzündung	0,5806	0,8904	0,9283	0,8781	0,6914	0,9715	0,3595	0,9922	0,0130
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>									
Erkrankungen des Immunsystems	0,9834	0,7527	0,7685	0,9998	0,1835	0,9464	0,6273	0,9856	0,3761
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	0,9998	0,9999
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,1421	0,2777	0,8457	0,8360	0,0379	0,0601	0,5569	0,2409	0,0848
Pneumonie	0,0549	0,4464	0,8987	0,9975	0,4089	0,4598	0,3556	0,3765	0,2656
<i>Untersuchungen</i>									
Thrombozytenzahl vermindert	0,5263	0,6444	0,1858	0,8230	0,1493	0,9573	0,2096	0,2862	0,4153
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,8194	0,9989	0,3076	0,8211	0,0501	0,4179	0,5353	0,2824	0,9918

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,8468	0,8502	0,5396	0,6983	0,2809	0,3209	0,7764	0,5648	0,0907
Hypokaliämie	0,7565	0,9506	0,1719	0,3866	0,7266	0,6749	0,2833	0,9089	0,0101
Hypomagnesiämie	0,9823	0,7919	0,1358	0,0666	0,3574	0,8987	0,3181	0,7876	0,2058
Appetit vermindert	0,4740	0,7287	0,1567	0,6891	0,0804	0,2540	0,2909	0,2936	0,1052
Hypalbuminämie	0,5299	0,9656	0,8490	0,7735	0,5847	0,4700	0,6908	0,1841	0,0651
Hypokalzämie	0,0911	0,2239	0,5511	0,2997	0,6933	0,8282	0,1734	0,9914	0,0831
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>									
Tremor	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9996	0,9998
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>									
Gesamt (SOC)	0,7587	0,9617	0,5246	0,6225	0,8635	0,7164	0,5980	0,6465	0,1770
Akute Nierenschädigung	0,7427	0,9419	0,8717	0,8490	0,7591	0,7894	0,1631	0,7285	0,7351
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
Schmerzen im Oropharynx	0,9844	0,9619	0,4195	0,8866	0,3997	0,9999	0,7193	0,0665	0,7552
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>									
Gesamt (SOC)	0,6134	0,8041	0,3226	0,3748	0,2797	0,6340	0,6692	0,7307	0,1465
Ausschlag	0,2317	0,4548	0,8741	0,2854	0,7884	0,1859	0,0491	0,3676	0,5889

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
SUE nach SOC, PT									
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,5382	0,5730	0,1949	0,2846	0,2200	0,3410	0,1940	0,4219	0,3164
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC, PT									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
Gesamt (SOC)	0,3316	0,7600	0,2958	0,2790	0,0564	0,5121	0,8542	0,9221	0,1944
Febrile Neutropenie	0,9800	0,8719	0,6759	0,7684	0,0285	0,4083	0,1363	0,2353	0,1656
Anämie	0,2328	0,7392	0,4795	0,0575	0,9046	0,9541	0,5168	0,7083	0,4398
Neutropenie	0,7360	0,7601	0,0703	0,2397	0,9942	0,7901	0,0777	0,4446	0,5478
Thrombozytopenie	0,4719	0,7913	0,8720	0,3090	0,9353	0,6364	0,7388	0,5968	0,0306
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
Gesamt (SOC)	0,3764	0,7626	0,8703	0,5504	0,4301	0,3170	0,0460	0,5836	0,2737
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>									
Gesamt (SOC)	0,9998	0,9999	0,9999	0,9999	0,9997	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,1698	0,6259	0,9286	0,2684	0,1184	0,1179	0,6087	0,5744	0,4672
Pneumonie	0,1651	0,5302	0,6992	0,9620	0,5970	0,3050	0,3642	0,5999	0,8381
Bakteriämie	0,9846	0,9815	0,9953	0,9999	0,5746	0,9999	0,9950	0,3462	0,9943

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige Salvage-Therapie	Anzahl an Salvage-Therapien	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor)
<i>Untersuchungen</i>									
Thrombozytenzahl vermindert	0,9645	0,6245	0,4012	0,9476	0,2326	0,8959	0,1927	0,4344	0,9881
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,8079	0,9989	0,3021	0,8133	0,0505	0,4139	0,5314	0,3001	0,9918
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
Gesamt (SOC)	0,3621	0,4175	0,1042	0,1457	0,0548	0,2945	0,7994	0,2472	0,0421
Hypokaliämie	0,7796	0,9248	0,6775	0,5159	0,3875	0,7870	0,2977	0,9913	0,9880
a: Ereignisse, die mindestens einmal auftraten. Quelle: Anhang 4-G									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-51).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum ereignisfreien Überleben (EFS)

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt EFS aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Ereignisfreies Überleben (EFS)						
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0118						
Ja	72/94 (76,6)	0,03 [0,03; 2,95]	45/46 (97,8)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,44 [0,30; 0,66]	< 0,001
Nein	137/177 (77,4)	0,03 [0,03; 2,82]	74/88 (84,1)	0,03 [n. b.; n. b.]	0,76 [0,57; 1,01]	0,087
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Für das EFS war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige alloHSZT signifikant ($p = 0,0118$). Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effekt-richtung aufweisen – jeweils mit einem EFS-Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur kompletten Remission (CR)

Für die Subgruppenanalyse der CR war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-51).

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Remission der minimalen Resterkrankung (MRD-Remission)

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt MRD-Remission aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppenkategorie	Blinatumomab	Chemotherapie im Vergleichsarm	Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm		
	Ereignisraten n/N (%)	Ereignisraten n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Komplette MRD-Remission					
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0485					
Ja	34/93 (36,6)	2/35 (5,7)	6,40 [1,62; 25,23] 0,008	9,51 [2,15; 42,11] 0,003	0,31 [0,18; 0,43] < 0,001
Nein	30/73 (41,1)	10/34 (29,4)	1,40 [0,78; 2,52] 0,265	1,67 [0,70; 4,01] 0,247	0,12 [-0,07; 0,31] 0,229
Quelle: Anhang 4-G					

Für die MRD-Remission war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-51).

Für die komplette MRD-Remission war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige Salvage-Therapie ($p = 0,0485$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu Symptomatik

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt ALLSS aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Dauer bis zur Verschlechterung des ALLSS-Gesamtscore um 7,2 Punkte						
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0325						
Ja	58/133 (43,6)	1,54 [1,18; n. b.]	25/48 (52,1)	1,21 [0,92; 1,77]	0,71 [0,44; 1,15]	0,139
Nein	35/89 (39,3)	4,39 [2,46; n. b.]	26/38 (68,4)	0,95 [0,49; 1,48]	0,31 [0,18; 0,52]	< 0,001
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Für die Dauer bis zur Verschlechterung des ALLSS-Gesamtscore um 7,2 Punkte war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Salvage-Therapie ($p = 0,0325$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Fatigue (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 2; p-Wert der Interaktion: 0,0428						
< 35 Jahre	60/112 (53,6)	0,98 [0,49; 4,36]	30/40 (75,0)	0,26 [0,26; 0,49]	0,46 [0,29; 0,71]	< 0,001
35-54 Jahre	46/73 (63,0)	0,95 [0,49; 1,41]	17/22 (77,3)	0,30 [0,26; 1,05]	0,53 [0,30; 0,93]	0,015

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
55-64 Jahre	15/30 (50,0)	2,33 [0,56; n. b.]	16/20 (80,0)	0,28 [0,26; 0,49]	0,29 [0,14; 0,62]	< 0,001
≥ 65 Jahre	18/27 (66,7)	0,49 [0,26; 2,26]	6/12 (50,0)	1,48 [0,46; n. b.]	1,58 [0,62; 4,03]	0,353
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0196						
Männlich	92/146 (63,0)	0,52 [0,49; 0,98]	38/55 (69,1)	0,49 [0,26; 0,52]	0,70 [0,48; 1,03]	0,048
Weiblich	47/96 (49,0)	2,26 [0,98; n. b.]	31/39 (79,5)	0,30 [0,26; 0,49]	0,33 [0,20; 0,53]	< 0,001
Übelkeit und Erbrechen (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0099						
< 35 Jahre	32/111 (28,8)	6,26 [3,28; n. b.]	26/40 (65,0)	0,39 [0,26; 1,11]	0,21 [0,12; 0,37]	< 0,001
≥ 35 Jahre	60/131 (45,8)	3,25 [2,10; 6,46]	28/54 (51,9)	1,25 [0,30; n. b.]	0,53 [0,33; 0,84]	0,008
Alter Kategorie 2; p-Wert der Interaktion: 0,0156						
< 35 Jahre	32/111 (28,8)	6,26 [3,28; n. b.]	26/40 (65,0)	0,39 [0,26; 1,11]	0,21 [0,12; 0,37]	< 0,001
35-54 Jahre	36/74 (48,6)	2,79 [1,38; n. b.]	16/22 (72,7)	0,30 [0,26; 1,25]	0,29 [0,15; 0,54]	< 0,001
55-64 Jahre	15/30 (50,0)	2,56 [0,52; 6,46]	7/20 (35,0)	n. b. [0,26; n. b.]	0,94 [0,37; 2,41]	0,945
≥ 65 Jahre	9/27 (33,3)	5,41 [2,33; n. b.]	5/12 (41,7)	n. b. [0,26; n. b.]	0,49 [0,15; 1,58]	0,230
Appetitlosigkeit (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0085						
< 35 Jahre	41/111 (36,9)	5,05 [2,36; n. b.]	26/40 (65,0)	0,46 [0,26; 1,08]	0,22 [0,13; 0,38]	< 0,001
≥ 35 Jahre	69/130 (53,1)	2,33 [0,98; 3,25]	33/53 (62,3)	0,95 [0,36; 1,25]	0,61 [0,40; 0,93]	0,018
Alter Kategorie 2; p-Wert der Interaktion: 0,0334						
< 35 Jahre	41/111 (36,9)	5,05 [2,36; n. b.]	26/40 (65,0)	0,46 [0,26; 1,08]	0,22 [0,13; 0,38]	< 0,001

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
35-54 Jahre	40/73 (54,8)	1,87 [0,72; 3,25]	15/21 (71,4)	0,36 [0,26; 1,15]	0,46 [0,25; 0,84]	0,008
55-64 Jahre	14/30 (46,7)	2,56 [1,48; n. b.]	13/20 (65,0)	0,72 [0,26; n. b.]	0,41 [0,18; 0,91]	0,026
≥ 65 Jahre	15/27 (55,6)	3,25 [0,49; n. b.]	5/12 (41,7)	n. b. [0,49; n. b.]	1,33 [0,47; 3,77]	0,622
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0207						
Ja	37/84 (44,0)	3,44 [1,44; 6,26]	21/28 (75,0)	0,36 [0,26; 0,52]	0,21 [0,11; 0,37]	< 0,001
Nein	73/157 (46,5)	3,15 [1,97; 4,23]	38/65 (58,5)	0,95 [0,46; 1,44]	0,53 [0,36; 0,80]	0,002
Insomnie (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0012						
< 35 Jahre	48/112 (42,9)	5,41 [2,00; 6,92]	25/40 (62,5)	0,49 [0,26; 2,13]	0,39 [0,23; 0,64]	< 0,001
≥ 35 Jahre	71/130 (54,6)	0,95 [0,62; 3,70]	23/54 (42,6)	2,46 [0,92; n. b.]	1,30 [0,81; 2,08]	0,322
Alter Kategorie 2; p-Wert der Interaktion: 0,0012						
< 35 Jahre	48/112 (42,9)	5,41 [2,00; 6,92]	25/40 (62,5)	0,49 [0,26; 2,13]	0,39 [0,23; 0,64]	< 0,001
35-54 Jahre	36/73 (49,3)	3,15 [0,75; n. b.]	12/22 (54,5)	0,95 [0,49; n. b.]	0,70 [0,36; 1,36]	0,256
55-64 Jahre	18/30 (60,0)	0,52 [0,30; n. b.]	9/20 (45,0)	2,46 [0,30; n. b.]	1,48 [0,66; 3,31]	0,351
≥ 65 Jahre	17/27 (63,0)	0,95 [0,26; 1,61]	2/12 (16,7)	n. b. [0,92; n. b.]	5,93 [1,36; 25,81]	0,007
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0030						
Ja	36/84 (42,9)	5,41 [1,64; n. b.]	19/28 (67,9)	0,49 [0,30; 1,05]	0,36 [0,20; 0,65]	< 0,001
Nein	83/158 (52,5)	1,44 [0,95; 3,70]	29/66 (43,9)	2,13 [0,92; n. b.]	1,08 [0,70; 1,65]	0,797

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Obstipation (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0291						
Männlich	35/145 (24,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	27/55 (49,1)	1,70 [0,49; n. b.]	0,35 [0,21; 0,59]	< 0,001
Weiblich	38/95 (40,0)	4,30 [2,49; n. b.]	16/39 (41,0)	1,54 [0,98; n. b.]	0,77 [0,42; 1,40]	0,324
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Fatigue war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter Kategorie 2 (p = 0,0428): Da die statistisch signifikanten Subgruppenkategorien jeweils gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Geschlecht (p = 0,0196): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter Kategorie 1 (p = 0,0099): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Alter Kategorie 2 (p = 0,0156): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Appetitlosigkeit war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter Kategorie 1 ($p = 0,0085$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Alter Kategorie 2 ($p = 0,0334$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikantem Unterschied gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0207$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Insomnie war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter Kategorie 1 ($p = 0,0012$): Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Alter Kategorie 2 ($p = 0,0012$): In der Subgruppenkategorie < 35 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,39 [0,23; 0,64]; $p < 0,001$) zugunsten von Blinatumomab. In der Subgruppenkategorie ≥ 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 5,93 [1,36; 25,81]; $p = 0,007$) zuungunsten von Blinatumomab. In den weiteren Subgruppenkategorien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu beachten ist jedoch, dass die Patientenzahl in der Subgruppenkategorie ≥ 65 Jahre deutlich geringer ist als in der Subgruppenkategorie < 35 Jahre (Kategorie ≥ 65 Jahre $N = 39$ vs. Kategorie < 35 Jahre $N = 152$). Dadurch ist die Aussagekraft der Analyse stark eingeschränkt und wird folglich als nicht fazitrelevant eingestuft.
- Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0030$): Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab –, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Obstipation war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Geschlecht ($p = 0,0291$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zu gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Allgemeiner Gesundheitszustand (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Ethnie; p-Wert der Interaktion: 0,0353						
Weiß	81/203 (39,9)	8,13 [2,95; n. b.]	45/78 (57,7)	0,92 [0,46; 1,48]	0,48 [0,33; 0,69]	< 0,001
Andere	18/37 (48,6)	1,54 [0,49; n. b.]	5/17 (29,4)	n. b. [0,52; n. b.]	1,66 [0,61; 4,46]	0,306
Körperliche Funktion (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0233						
< 35 Jahre	49/111 (44,1)	11,51 [1,34; n. b.]	26/41 (63,4)	0,49 [0,30; 0,75]	0,47 [0,29; 0,77]	0,001
≥ 35 Jahre	77/130 (59,2)	0,98 [0,69; 1,87]	33/53 (62,3)	0,95 [0,49; 1,25]	0,86 [0,57; 1,30]	0,414
Alter Kategorie 2; p-Wert der Interaktion: 0,0396						
< 35 Jahre	49/111 (44,1)	11,51 [1,34; n. b.]	26/41 (63,4)	0,49 [0,30; 0,75]	0,47 [0,29; 0,77]	0,001
35-54 Jahre	46/73 (63,0)	0,98 [0,69; 1,87]	13/22 (59,1)	0,95 [0,36; 1,25]	0,77 [0,41; 1,44]	0,362
55-64 Jahre	11/30 (36,7)	n. b. [1,48; n. b.]	12/19 (63,2)	0,98 [0,33; n. b.]	0,46 [0,20; 1,07]	0,059
≥ 65 Jahre	20/27 (74,1)	0,49 [0,26; 2,79]	8/12 (66,7)	0,97 [0,49; n. b.]	1,58 [0,68; 3,64]	0,323
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0072						
Ja	36/84 (42,9)	n. b. [0,95; n. b.]	22/29 (75,9)	0,49 [0,33; 0,75]	0,39 [0,23; 0,66]	0,001
Nein	90/157 (57,3)	1,48 [0,72; 2,79]	37/65 (56,9)	0,98 [0,49; 1,48]	0,85 [0,57; 1,25]	0,352

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Kognitive Funktion (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0260						
Ja	35/83 (42,2)	4,39 [1,57; n. b.]	19/29 (65,5)	0,49 [0,30; 1,38]	0,36 [0,20; 0,65]	< 0,001
Nein	91/159 (57,2)	1,41 [0,82; 2,75]	39/66 (59,1)	1,08 [0,49; 1,48]	0,79 [0,54; 1,15]	0,158
Soziale Funktion (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0487						
< 35 Jahre	54/111 (48,6)	1,41 [0,95; n. b.]	24/41 (58,5)	0,49 [0,26; n. b.]	0,58 [0,35; 0,94]	0,024
≥ 35 Jahre	80/131 (61,1)	0,95 [0,56; 2,00]	29/53 (54,7)	1,15 [0,92; 1,84]	1,00 [0,65; 1,54]	0,890
Finanzielle Schwierigkeiten (Dauer bis zur Verschlechterung)						
Alter Kategorie 1; p-Wert der Interaktion: 0,0488						
< 35 Jahre	30/108 (27,8)	17,74 [2,95; n. b.]	16/41 (39,0)	n. b. [0,49; n. b.]	0,47 [0,25; 0,88]	0,016
≥ 35 Jahre	48/130 (36,9)	n. b. [2,75; n. b.]	15/53 (28,3)	2,46 [2,03; n. b.]	1,18 [0,66; 2,12]	0,630
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test.						
Quelle: Anhang 4-G						

Für die Dauer bis zur Verschlechterung des Allgemeinen Gesundheitszustands war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Ethnie ($p = 0,0353$) signifikant. Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Körperliche Funktion war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter Kategorie 1 ($p = 0,0233$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Subgruppe Alter Kategorie 2 ($p = 0,0396$): Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0072$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Kognitive Funktion war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe vorherige alloHSZT ($p = 0,0260$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Soziale Funktion war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Alter Kategorie 1 ($p = 0,0487$) signifikant. Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Dauer bis zur Verschlechterung von Finanzielle Schwierigkeiten war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Alter Kategorie 1 ($p = 0,0488$) signifikant. Da die statistisch signifikante Subgruppenkategorie gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene ist – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zu Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT*Gesamtraten*

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
SUE						
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0069						
Ja	58/93 (62,4)	1,74 [1,18; 3,93]	22/35 (62,9)	0,92 [0,39; 2,82]	0,57 [0,34; 0,95]	0,029
Nein	107/174 (61,5)	1,48 [1,05; 2,46]	26/74 (35,1)	n. b. [1,84; n. b.]	1,49 [0,97; 2,30]	0,070
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Für die Gesamtrate SUE ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0069$) signifikant. In der Subgruppenkategorie mit vorheriger alloHSZT zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,57 [0,34; 0,95]; $p = 0,029$) zugunsten von Blinatumomab. In der Subgruppenkategorie ohne vorherige alloHSZT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen						
Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor); p-Wert der Interaktion: 0,0206						
< 50 %	7/73 (9,6)	13,15 [13,15; n. b.]	5/27 (18,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,35 [0,10; 1,18]	0,076

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
≥ 50 %	20/168 (11,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	3/77 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,43 [0,72; 8,25]	0,142
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5 b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test Quelle: Anhang 4-G						

Für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor) ($p = 0,0206$) signifikant. In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, es wird daher von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE (ohne Progressionsereignisse) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
SUE ohne Progressionsereignisse						
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0059						
Ja	57/93 (61,3)	1,74 [1,18; 4,59]	22/35 (62,9)	0,92 [0,39; 2,82]	0,56 [0,33; 0,93]	0,023
Nein	107/174 (61,5)	1,48 [1,05; 2,46]	26/74 (35,1)	n. b. [1,84; n. b.]	1,49 [0,97; 2,30]	0,070
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5 b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test Quelle: Anhang 4-G						

Für die Gesamtrate SUE ohne Progressionsereignisse ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0059$) signifikant. In der Subgruppenkategorie mit vorheriger alloHSZT zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95 %-KI]; p-Wert:

0,56 [0,33; 0,93]; $p = 0,023$) zugunsten von Blinatumomab. In der Subgruppenkategorie ohne vorherige alloHSZT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (ohne Progressionsereignisse) aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Progressionsereignisse						
Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor); p-Wert der Interaktion: 0,0246						
< 50 %	7/73 (9,6)	13,15 [13,15; n. b.]	5/27 (18,5)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,35 [0,10; 1,18]	0,076
≥ 50 %	19/168 (11,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	3/77 (3,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	2,27 [0,66; 7,75]	0,180
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Progressionsereignisse, ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor) ($p = 0,0246$) signifikant. In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen es wird daher von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Neurologische Ereignisse						
Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor); p-Wert der Interaktion: 0,0243						
< 50 %	39/73 (53,4)	2,85 [0,49; n. b.]	16/27 (59,3)	0,56 [0,13; n. b.]	0,75 [0,42; 1,36]	0,332
≥ 50 %	112/168 (66,7)	0,62 [0,43; 1,08]	35/77 (45,5)	1,41 [0,82; n. b.]	1,59 [1,09; 2,33]	0,016
Hämatopoetische Zytopenie						
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0492						
Ja	101/161 (62,7)	1,08 [0,59; 1,93]	43/63 (68,3)	0,30 [0,23; 0,43]	0,64 [0,44; 0,92]	0,013
Nein	59/106 (55,7)	2,03 [0,39; 6,62]	36/46 (78,3)	0,23 [0,13; 0,26]	0,46 [0,30; 0,71]	< 0,001
Infektionen						
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0379						
Ja	109/161 (67,7)	0,95 [0,69; 1,41]	42/63 (66,7)	0,49 [0,39; 1,11]	0,66 [0,46; 0,96]	0,027
Nein	62/106 (58,5)	2,75 [1,31; 3,61]	37/46 (80,4)	0,49 [0,33; 0,62]	0,32 [0,21; 0,50]	< 0,001
Infusionsreaktionen						
Ethnie; p-Wert der Interaktion: 0,0421						
Weiß	102/226 (45,1)	4,85 [1,44; n. b.]	6/90 (6,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	8,27 [3,63; 18,84]	< 0,001
Andere	27/41 (65,9)	0,07 [0,07; 2,82]	6/19 (31,6)	n. b. [0,07; n. b.]	2,22 [0,91; 5,42]	0,060
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifizierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TOWER, UE von besonderem Interesse:

Für Neurologische Ereignisse war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Knochenmarkblasten zu Baseline (Zentrallabor) ($p = 0,0243$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikanten Effekten gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Hämatopoetische Zytopenie war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige Salvage-Therapie ($p = 0,0492$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Infektionen war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Vorherige Salvage-Therapie ($p = 0,0379$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für Infusionsreaktionen war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Ethnie ($p = 0,0421$) signifikant. Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT (TOWER) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Hämatopoetische Zytopenie						
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0029						
Ja	28/161 (17,4)	14,07 [n. b.; n. b.]	7/63 (11,1)	n. b. [1,84; n. b.]	0,95 [0,41; 2,23]	0,911
Nein	6/106 (5,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	10/46 (21,7)	2,82 [1,97; n. b.]	0,15 [0,05; 0,44]	< 0,001
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0189						
Ja	10/93 (10,8)	n. b. [14,07; n. b.]	9/35 (25,7)	1,97 [1,28; n. b.]	0,15 [0,06; 0,42]	< 0,001
Nein	24/174 (13,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	8/74 (10,8)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,89 [0,39; 2,02]	0,783
Neutropenie						
Geschlecht; p-Wert der Interaktion: 0,0093						
Männlich	23/159 (14,5)	14,07 [14,07; n. b.]	7/64 (10,9)	n. b. [2,82; n. b.]	0,81 [0,34; 1,93]	0,633

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab		Chemotherapie im Vergleichsarm		Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm	
	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	Ereignis- raten n/N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^a [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Weiblich	5/108 (4,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	8/45 (17,8)	n. b. [1,77; n. b.]	0,15 [0,04; 0,52]	< 0,001
Vorherige Salvage-Therapie; p-Wert der Interaktion: 0,0016						
Ja	23/161 (14,3)	14,07 [n. b.; n. b.]	5/63 (7,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	1,09 [0,40; 2,96]	0,862
Nein	5/106 (4,7)	n. b. [n. b.; n. b.]	10/46 (21,7)	2,82 [1,97; n. b.]	0,13 [0,04; 0,38]	< 0,001
Vorherige alloHSZT; p-Wert der Interaktion: 0,0134						
Ja	9/93 (9,7)	n. b. [14,07; n. b.]	9/35 (25,7)	1,97 [1,28; n. b.]	0,13 [0,05; 0,37]	< 0,001
Nein	19/174 (10,9)	n. b. [n. b.; n. b.]	6/74 (8,1)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,95 [0,37; 2,44]	0,920
a: Dauer in Monaten gerechnet als (Eventzeitpunkt – Startzeitpunkt)/30,5						
b: Aus dem unstratifzierten Log-Rank-Test						
Quelle: Anhang 4-G						

Ergebnisse der Subgruppenanalyse für TOWER, SUE von besonderem Interesse:

Für schwerwiegende Zytopenie war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Vorherige Salvage-Therapie (p = 0,0029): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Vorherige alloHSZT (p = 0,0189): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für schwerwiegende Neutropenie war das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Geschlecht (p = 0,0093): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Subgruppe Vorherige Salvage-Therapie ($p = 0,0016$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien mit statistisch signifikanten Effekten gleichgerichtet mit dem Effekt auf Gesamtebene sind – mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Subgruppe Vorherige alloHSZT ($p = 0,0134$): Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils mit einem Vorteil zugunsten von Blinatumomab – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

UE nach SOC und PT

Die Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G.

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 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-66 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 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-68 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 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-71 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-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzstufe

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie TOWER (00103311). Gemäß § 11 des 2. Kapitels der VerfO des G-BA handelt es sich bei RCT um Studien der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Bei der Studie TOWER (00103311) handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. In der Studie erfolgte die Randomisierung zentral mithilfe eines IVRS. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat unter verdeckter Gruppenzuteilung erzeugt wurde.

Da es sich bei der Studie TOWER (00103311) um eine offene Studie handelt, erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber. Jedoch ist bei den betrachteten Endpunkten durch das Wissen um die Behandlung weder durch die behandelnde Person noch durch die Patientin / den Patienten eine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten.

Da alle Endpunkte entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben wurden, ist von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung auszugehen. Es lagen auch keine sonstigen verzerrenden Aspekte vor, weshalb das Verzerrungspotenzial der Studie TOWER (00103311) als niedrig eingestuft wird.

Auf Endpunktebene wurde das ITT-Prinzip jeweils adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Sicherheit als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

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

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL beurteilt wurde, sind in Tabelle 4-74 zusammengefasst.

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie TOWER

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität	7,7 Monate [5,6; 9,6] vs. 4,0 Monate [2,9; 5,3]	HR: 0,71 [0,55; 0,93]; p = 0,012	Beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität			
EFS	0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b vs. 0,0 Monate [n. b.; n. b.] ^b	HR: 0,55 [0,43; 0,71]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Rate der CR / CRh / CRi ^c	43,9 % [37,9 %; 50,0 %] vs. 24,6 % [17,6 %; 32,8 %]	RR: 1,78 [1,29; 2,47]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,56</i> <i>[0,40; 0,78]</i>	
Rate der CR ^c	33,6 % [28,0 %; 39,5 %] vs. 15,7 % [10,0 %; 23,0 %]	RR: 2,14 [1,40; 3,28]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47</i> <i>[0,30; 0,71]</i>	
MRD-Remissionsrate ^c	29,9 % [24,5 %; 35,7 %] vs. 14,2 % [8,8 %; 21,3 %]	RR: 2,11 [1,34; 3,32]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,47</i> <i>[0,30; 0,75]</i>	
Komplette MRD- Remissionsrate ^c	23,6 % [18,7 %; 29,1 %] vs. 9,0 % [4,7 %; 15,1 %]	RR: 2,64 [1,48; 4,71]; p < 0,001 <i>inv^d. RR: 0,38</i> <i>[0,21; 0,68]</i>	
<i>Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30</i>			
Fatigue	1,0 Monate [0,5; 1,5] vs. 0,3 Monate [0,3; 0,5]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	4,2 Monate [3,1; 6,5] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,9]	HR: 0,36 [0,25; 0,51]; p < 0,001	
Schmerz	1,5 Monate [1,1; 2,0] vs. 0,5 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001	
Atemnot	n. b. [n. b.; n. b.] vs. 2,3 Monate [1,2; n. b.]	HR: 0,59 [0,39; 0,87]; p = 0,006	
Insomnie	2,0 Monate [1,1; 6,2] vs. 1,0 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,79 [0,55; 1,11]; p = 0,150	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Appetitlosigkeit	3,1 Monate [2,3; 4,4] vs. 0,5 Monate [0,4; 1,0]	HR: 0,40 [0,28; 0,56]; p < 0,001	
Obstipation	n. b. [5,0; n. b.] vs. 1,7 Monate [1,0; n. b.]	HR: 0,48 [0,33; 0,71]; p < 0,001	
Diarrhö	6,0 Monate [3,4; n. b.] vs. 0,8 Monate [0,5; 2,5]	HR: 0,34 [0,23; 0,49]; p < 0,001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Dauer bis zur Verschlechterung der Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30			
Allgemeiner Gesund- heitszustand	8,1 Monate [2,8; n. b.] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,60 [0,42; 0,85]; p = 0,003	Geringer Zusatznutzen
Körperliche Funktion	1,5 Monate [1,0; 3,1] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,0]	HR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,015	
Rollenfunktion	1,0 Monate [0,6; 1,8] vs. 0,5 Monate [0,3; 1,0]	HR: 0,60 [0,44; 0,81]; p < 0,001	
Emotionale Funktion	11,5 Monate [6,7; n. b.] vs. 2,8 Monate [1,5; n. b.]	HR: 0,61 [0,40; 0,93]; p = 0,020	
Kognitive Funktion	2,0 Monate [1,4; 3,2] vs. 0,9 Monate [0,5; 1,4]	HR: 0,67 [0,48; 0,92]; p = 0,006	
Soziale Funktion	1,1 Monate [1,0; 2,0] vs. 1,0 Monate [0,5; 1,8]	HR: 0,83 [0,60; 1,14]; p = 0,210	
Sicherheit			
UE	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	Geringer Zusatznutzen
SUE	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,06 [0,76; 1,47]; p = 0,747	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,07 [0,51; 2,26]; p = 0,857	
UE, die zum Tod führten	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,77 [0,45; 1,31]; p = 0,329	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
UE ohne Progressionsereignisse	0,07 Monate [n. b.; n. b.] vs. 0,07 Monate [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,82; 1,30]; p = 0,910	
SUE ohne Progressionsereignisse	1,54 Monate [1,28; 2,46] vs. 1,87 Monate [1,11; n. b.]	HR: 1,05 [0,76; 1,47]; p = 0,763	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressionsereignisse	0,26 Monate [0,16; 0,36] vs. 0,23 Monate [0,16; 0,26]	HR: 0,69 [0,54; 0,88]; p = 0,002	
UE, die zum Therapie- abbruch der Studien- medikation führten ohne Progressionsereignisse	n. b. [13,15; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 1,03 [0,48; 2,18]; p = 0,941	
<i>SUE von besonderem Interesse^e</i>			
Infektionen	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
Zytopenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,47 [0,26; 0,87]; p = 0,014	
Neutropenie	n. b. [14,07; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,45 [0,23; 0,87]; p = 0,015	
Medikationsfehler	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ CTCA-Grad 3) von besonderem Interesse^e</i>			
Zytokinfreisetzungs- Syndrom	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: n. b.	Beträchtlicher Zusatznutzen
Infusionsreaktionen	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 6,70 [0,89; 50,66]; p = 0,033	
Infektionen	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	
Zytopenie	2,07 Monate [1,08; 3,11] vs. 0,26 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p < 0,001	
Neutropenie	4,95 Monate [3,87; n. b.] vs. 0,43 Monate [0,30; 0,95]	HR: 0,40 [0,28; 0,55]; p < 0,001	
<i>SUE nach SOC und PT</i>			
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [2,82; n. b.]	HR: 0,54 [0,29; 0,98]; p = 0,040	Geringer Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt (SOC)	7,44 Monate [5,80; n. b.] vs. n. b. [2,03; n. b.]	HR: 0,51 [0,33; 0,80]; p = 0,003	Beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamt (SOC)	1,31 Monate [0,75; 2,20] vs. 0,30 Monate [0,26; 0,36]	HR: 0,60 [0,45; 0,80]; p < 0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Febrile Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [1,77; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,74]; p < 0,001	
Anämie	n. b. [11,90; n. b.] vs. n. b. [1,93; n. b.]	HR: 0,49 [0,32; 0,75]; p < 0,001	
Neutropenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,38 [0,23; 0,63]; p < 0,001	
Thrombozytopenie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,79]; p = 0,003	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamt (SOC)	n. b. [11,80; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,13; 0,59]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamt (SOC)	6,10 Monate [5,54; n. b.] vs. 1,11 Monate [0,62; 2,03]	HR: 0,32 [0,22; 0,46]; p < 0,001	Erheblicher Zusatznutzen
Pneumonie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,71]; p = 0,004	
Bakteriämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,11 [0,02; 0,54]; p = 0,001	
Untersuchungen			
Thrombozytenzahl vermindert	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,30 [0,13; 0,68]; p = 0,002	Erheblicher Zusatznutzen
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,28 [0,11; 0,68]; p = 0,003	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab vs. Chemotherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
	Deskriptive Werte: Median bzw. relative Häufigkeiten [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamt (SOC)	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,49 [0,30; 0,82]; p = 0,005	Erheblicher Zusatznutzen
Hypokaliämie	n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [n. b.; n. b.]	HR: 0,29 [0,12; 0,70]; p = 0,004	
a: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Das Modell enthielt die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangene Salvage Chemotherapie (ja vs. nein) und vorangegangene alloHSZT (ja vs. nein). b: Innerhalb von 2 Behandlungszyklen c: Entsprechend der Empfehlung der EMA (8) wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen keine komplette Remission (CR / CRh / CRi) erreichen konnten, als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag (entspricht Monat 0) zugeordnet. Daher ist das 95 %-KI nicht bestimmbar. d: Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts, basierend auf den Allgemeinen Methoden, Version 4.2 (5) wurde der Effektschätzer RR invertiert. e: Aufgeführt werden sämtliche schwerwiegende und schwere (CTCAE Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied bezüglich stratifiziertem Log-Rank-Test.			

Mortalität

Bei der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil und nahezu eine Verdoppelung der medianen Überlebenszeit gegenüber Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden (medianes Gesamtüberleben: 7,7 Monate, 95 %-KI [5,6 Monate; 9,6 Monate] vs. 4,0 Monate, 95 %-KI [2,9 Monate; 5,3 Monate]). So konnte durch eine Therapie mit Blinatumomab das Sterberisiko um 29 % gesenkt werden, verglichen zu einer Behandlung mit Chemotherapie (HR: 0,71; 95 %-KI [0,55; 0,93]; p = 0,012). Der Vorteil in der Behandlung mit Blinatumomab im Bezug auf das Sterberisiko wurde auch in der finalen Analyse bestätigt.

Fazit zur Mortalität

Da die Behandlung mit Blinatumomab zu einer wesentlichen Reduktion des Risikos zu Versterben bzw. zu einer moderaten aber dennoch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führte, lässt sich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Blinatumomab für das Gesamtüberleben ableiten. Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Morbidität

Neben der Mortalität wurde in der Studie TOWER (00103311) die Nutzenkategorie Morbidität untersucht. Erfasst wurde die Morbidität mittels des medizinisch aussagekräftigen Endpunkts

EFS. Darüber hinaus wurden der Kombinationsendpunkt CR / CRh / CRi und die MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen erhoben. Insbesondere die MRD-Remission deutet auf ein tiefes Ansprechen der Therapie hin und ist damit ein außerordentlich wichtiger prognostischer Faktor in der ALL. Des Weiteren wurden patientenrelevante Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30- sowie des ALLSS-Fragebogens erhoben.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Mittels des Endpunkts EFS konnte eine statistisch signifikante und deutliche Verbesserung der Morbidität gemessen werden. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, wurde unter Blinatumomab nahezu halbiert im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm (HR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; $p < 0,001$). Dabei war der Anteil der überlebenden und rezidivfreien Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab doppelt so hoch wie unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm (22,9 % vs. 11,2 %).

Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

Ziel bei der Therapie der Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL ist es eine CR zu erreichen (3, 4). Neben dem patientenrelevanten Endpunkt CR wurde beim Wirksamkeitsendpunkt Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen auch eine CRh und eine CRi miteingeschlossen. Die Abstufungen dieses Endpunkts setzen jeweils eine relevante Reduktion der Blasten ≤ 5 % voraus. Die Berücksichtigung der CRh und der CRi ist klinisch relevant, da sich bei intensiv vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Regeneration des Knochenmarks häufig verzögert bzw. diese nicht vollständig erreicht wird, eine Verminderung der Symptomlast jedoch auch in diesem Fall verzeichnet werden kann.

Mit Blinatumomab konnten 43,9 % der Patientinnen und Patienten eine CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen erreichen. Dagegen erreichten nur 24,6 % der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm eine CR / CRh / CRi. Somit zeigte Blinatumomab einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Verbesserung des Gesundheitszustands (RR = 1,78; 95 %-KI [1,29; 2,47]; $p < 0,001$). Maßgeblich trug die Rate der CR (33,6 % vs. 15,7 %) innerhalb von 2 Behandlungszyklen zu diesem Vorteil bei (RR = 2,14; 95 %-KI [1,40; 3,28]; $p < 0,001$). Der Vorteil von Blinatumomab zeigte sich auch in der Dauer der Remission (Median 7,3 Monate vs. 4,6 Monate). Dies unterstreicht die Nachhaltigkeit einer Remission bei einer Behandlung mit Blinatumomab.

Remission der minimalen Resterkrankung (MRD-Remission, MRD-Negativität)

Eine MRD-Remission war in der Studie TOWER (00103311) definiert als $MRD < 10^{-4}$, gemessen mittels quantitativer PCR (oder Durchflusszytometrie), eine komplette MRD-Remission als keine nachweisbare MRD mittels quantitativer PCR (oder Durchflusszytometrie).

Innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab erreichten 29,9 % der Patientinnen und Patienten eine MRD-Remission, während nur 14,2 % der Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm dieses tiefe Ansprechen erreichten (RR = 2,11; 95 %-KI [1,34; 3,32]; $p < 0,001$). Darüber hinaus hatten 23,6 % der Patientinnen und Patienten, die mit

Blinatumomab behandelt wurden, gegenüber 9,0 % der Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie im Vergleichsarm behandelt wurden, sogar eine komplette MRD-Remission (RR = 2,64; 95 %-KI [1,48; 4,71]; $p < 0,001$).

Die hohe MRD-Remissionsrate zeigt das tiefe Ansprechen unter Blinatumomab, das auch klinisch mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten einhergeht.

Symptomatik (Dauer bis zur Verschlechterung der Symptome aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen)

Die Betrachtung der Symptome liefert Hinweise auf das Befinden der Patientinnen und Patienten und darauf in welchem Maße Funktionen und Aktivitäten ausgeführt werden können (5). Für die Untersuchung dieses patientenrelevanten Endpunkts wurden die Symptome mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und des ALLSS-Fragebogens erhoben. Beide Fragebögen zeigten konsistente Resultate, was die Validität der Ergebnisse untermauert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Symptome um mindestens 10 Punkte im EORTC QLQ-C30-Fragebogen trat bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zur Chemotherapie durchweg seltener und zeitlich verzögert ein. Dies gilt insbesondere für das für Patientinnen und Patienten sehr bedeutsame Symptom Fatigue: Hiervon waren unter Blinatumomab über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie betroffen (57,4 % gegenüber 73,4 %); zudem war die Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab signifikant länger (HR: 0,53; 95 %-KI [0,40; 0,71]; $p < 0,001$).

Auch sämtliche weiteren zentralen Symptome – lediglich mit Ausnahme von Insomnie – traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie um ca. 10 bis 20 % seltener auf, und es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung: Für Übelkeit und Erbrechen betrug das HR 0,36 (95 %-KI [0,25; 0,51]; $p < 0,001$), für Schmerz 0,54 (95 %-KI [0,40; 0,73]; $p < 0,001$), für Atemnot 0,59 (95 %-KI [0,39; 0,87]; $p = 0,006$), für Appetitlosigkeit 0,40 (95 %-KI [0,28; 0,56]; $p < 0,001$), für Obstipation 0,48 (95 %-KI [0,33; 0,71]; $p < 0,001$) und für Diarrhö 0,34 (95 %-KI [0,23; 0,49]; $p < 0,001$). Bei Insomnie war zwar eine numerische Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung unter Blinatumomab erkennbar, diese erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Insgesamt zeigte Blinatumomab somit – mit Ausnahme von Insomnie – bei allen im EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfassten Symptomen eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Verschlechterung im Vergleich zur Chemotherapie.

Der ALLSS-Fragebogen wurde spezifisch für die Erfassung krankheitsspezifischer Symptome bei Patientinnen und Patienten mit ALL entwickelt. Unter der Behandlung mit Blinatumomab waren über 15 % weniger Patientinnen und Patienten als unter Chemotherapie von einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesamtscores um 7,2 Punkte betroffen (41,9 % vs. 59,3 %), und die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war signifikant verlängert:

Im Median betrug die Zeit bis zur Verschlechterung 2,79 Monate unter Blinatumomab vs. 1,15 Monate unter Chemotherapie (HR = 0,51; 95 %-KI [0,35; 0,72]; $p < 0,001$).

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen und dem supportiv dargestellten ALLSS-Fragebogen in ihrer Konsistenz den klinischen Nutzen einer Behandlung mit Blinatumomab hinsichtlich der Reduktion krankheits- und therapieassoziiert Morbidität.

Fazit zur Morbidität

Die Ergebnisse zum EFS, der CR-Rate, der MRD-Remission sowie der Symptomatik zeigen einen nachhaltigen und deutlichen therapeutischen Nutzen für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL auf. Insbesondere zeigte sich unter der Behandlung mit Blinatumomab eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Zusammenfassend lässt sich daraus für die Nutzenkategorie Morbidität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Für den allgemeinen Gesundheitszustand und sämtliche Funktionsskalen ergab sich ein Vorteil für Blinatumomab hinsichtlich der Dauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität. So zeigte Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie im Vergleichsarm eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 40 % (HR: 0,60; 95 %-KI [0,42; 0,85]) für das Eintreten einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands. Auch für die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion ließ sich unter Blinatumomab eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung beobachten. Für die Kategorien soziale Funktion und finanzielle Schwierigkeiten zeigte sich ein klarer Trend ebenfalls zugunsten von Blinatumomab.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund der deutlichen Verbesserung sowohl des allgemeinen Gesundheitszustandes als auch sämtlicher Funktionsskalen, ergibt sich für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für eine Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Sicherheit

Spezifische, in der Regel reversible unerwünschte Wirkungen von kurzer Dauer unter Blinatumomab sind insbesondere ein CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) und eine Neurotoxizität (häufig sich äußernd als Enzephalopathie, Tremor, Aphasie und Verwirrtheit). Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. 2 Stunden) und die bereits langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis in Deutschland kann die Therapie bei Auftreten von unerwünschten Wirkungen frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese in der Regel rasch abklingen (6, 7).

Insgesamt traten in der Studie TOWER (00103311) bei 98,5 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, sowie unter einer Chemotherapie bei 99,1 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein UE nach Therapiebeginn („treatment-emergent“) auf. Aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern, die in unterschiedlichen Expositionsauern begründet sind, wurden Ereigniszeitanalysen für Sicherheitsendpunkte durchgeführt, die einen Vergleich des Risikos bezogen auf die jeweiligen UE ermöglichen. SUE traten bei 61,8 % der mit Blinatumomab bzw. 44,0 % der mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum SUE war mit 1,54 Monaten bzw. 1,87 Monaten relativ ausgeglichen, wobei das Risiko für ein SUE nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen war. Schwere UE von Grad 3 CTCAE oder höher nach Therapiebeginn (Blinatumomab vs. Chemotherapie im Vergleichsarm: 86,5 % vs. 91,7 %), UE, die zum Therapieabbruch führten (12,4 % vs. 8,3 %) sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Therapiebeginn (19,1 % vs. 17,4 %) traten in einem vergleichbaren Umfang in beiden Behandlungsarmen auf. Das Risiko für schwere UE war dabei statistisch signifikant reduziert unter der Behandlung mit Blinatumomab (HR: 0,69; 95 %-KI [0,54; 0,88]; $p = 0,002$; sowohl bei der Betrachtung aller schweren UE als auch unter Ausschluss von Progressionsereignissen). In den anderen Kategorien der Gesamtraten der UE zeigten sich in den Analysen der Zeit bis zum Auftreten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für AESI überwiegen insbesondere in der Betrachtung schwerer sowie SUE die Vorteile zugunsten von Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie im Vergleichsarm. Klinisch besonders relevante schwere neurologische Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) traten in einem vergleichbaren Umfang in beiden Behandlungsarmen auf, während Blinatumomab mit einer im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringeren Inzidenz einer Myelosuppression und der damit verbundenen Komplikation einer Infektion assoziiert war. Ein CRS wurde bei 16,1 % der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten berichtet (vs. 0 % unter Chemotherapie), bei 4,9 % der Patientinnen und Patienten war dies jedoch schwer (CTCAE Grad ≥ 3).

In den Analysen der Zeit bis zum Auftreten der AESI zeigten sich hinsichtlich einer Myelosuppression und damit verbundenen infektiösen Komplikationen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Blinatumomab zeigten sich hingegen in den Analysen der Zeit bis zum Auftreten der UE von besonderem Interesse, Schwerwiegende Medikationsfehler, Schweres CRS sowie Schwere Infusionsreaktionen. Durch die sehr kurze Halbwertszeit von Blinatumomab (ca. 2 Stunden) kann die Therapie bei Auftreten eines CRS oder einer Infusionsreaktion, die z. T. schwer von einem CRS abgrenzbar ist, frühzeitig unterbrochen werden, sodass diese Nebenwirkungen in der Regel rasch abklingen (6, 7). Auch eine Hospitalisierung für die ersten 9 Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und die ersten 2 Tage des zweiten Zyklus trägt zur Risikominimierung eines CRS bei. Medikationsfehler sind in der täglichen Praxis in Deutschland aufgrund des hohen Erfahrungsschatzes im Umgang mit der Substanz sehr selten.

Das gut verträgliche Sicherheitsprofil von Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie zeigt sich ebenso in der Betrachtung häufiger UE nach SOC und PT: Mit wenigen Ausnahmen zeigten sich bei der Zeit bis zum UE jeglichen CTCAE Grades statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Blinatumomab: Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet. Die vorliegenden Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil der Immuntherapie mit Blinatumomab. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung mit Blinatumomab, in der klinischen Praxis in Deutschland, können bekannte unerwünschte Wirkungen wie etwa das CRS (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden und klingen in der Regel rasch ab (6, 7).

Fazit zur Sicherheit

Zusammenfassend weist Blinatumomab für Erwachsene mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die Chemotherapie auf. Dies ergibt sich aus einem reduzierten Risiko für das Auftreten von schweren UE, den überwiegenden Vorteilen von UE von besonderem Interesse und häufigen UE insbesondere schwerer sowie SUE. Daraus ergibt sich in der Nutzenkategorie Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Vergleich zur ZVT.

Subgruppen

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TOWER (00103311) ist eine multizentrische Studie, an der insgesamt 12 deutsche Studienzentren teilnahmen; 10,1 % der insgesamt in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stammten aus Deutschland, und insgesamt 65,4 % aus Europa. Einen weißen ethnischen Hintergrund hatten 84,0 % der Patientinnen und Patienten. Blinatumomab wurde maßgeblich in Deutschland entwickelt und wird hier weiterhin im Rahmen von Studien untersucht. Zudem entsprechen die in der TOWER eingesetzten Chemotherapieregime den in Deutschland sowie international etablierten Therapieoptionen; trotz zahlreicher internationaler ALL-Therapieprotokolle gilt keines als überlegen oder als Standard (3, 4, 81).

Die Ergebnisse der Studie TOWER (00103311) sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und spiegeln diesen wider.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Blinatumomab war der erste innovative Wirkstoff für Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL, der in den letzten 2 Dekaden zugelassen wurde. Vor der Markteinführung von Blinatumomab im Dezember 2015 konnten Patientinnen und Patienten mit r/r ALL lediglich mit intensiven, hochtoxischen Salvage-Chemotherapieregimen oder häufig auch nur palliativ behandelt werden und hatten eine sehr geringe Chance auf Heilung.

Zu den neueren Therapieoptionen für r/r B-Vorläufer-ALL gehören eine Immuntherapie mit dem CD22-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Inotuzumab ozogamicin und CAR-T-Zellen (Tisagenlecleucel für junge Erwachsene bis einschließlich 25 Jahren, Brexucabtagen autoleucel und Obecabtagene autoleucel für erwachsene Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren). Angesichts heterogener Vortherapien, des individuellen Allgemeinzustands und substanzspezifischer Toxizitäten ist in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium ein breites Spektrum wirksamer Behandlungsoptionen erforderlich. Blinatumomab erweitert dieses Spektrum für eine schwer zu behandelnde Patientenpopulation.

Für Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläufer-ALL zeigen die Ergebnisse der Studie TOWER (00103311) deutliche Vorteile für Blinatumomab in der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Zusammenfassend lassen sich daher folgende Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber Chemotherapie als ZVT treffen:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation.
- Nahezu Verdoppelung des medianen Überlebens unter Blinatumomab (medianes Gesamtüberleben: 7,7 Monate vs. 4,0 Monate unter einer Chemotherapie im Vergleichsarm), sowie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 29 %.
- Nahezu Halbierung des Risikos unter Blinatumomab, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben (EFS: HR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,71]; $p < 0,001$).
- Hohe komplette Remissionsrate (CR / CRh / CRi) unter Blinatumomab (43,9 % vs. 24,6 % unter Chemotherapie) und damit Linderung bzw. Verschwinden krankheitsspezifischer Symptome.
- Hohe MRD-Remissionsrate unter Blinatumomab und damit ein besonders tiefes Therapieansprechen und folglich eine Reduktion der Krankheitslast (29,9 % vs. 14,2 % unter Chemotherapie), sowie hohe komplette MRD-Remissionsrate (23,6 % vs. 9,0 %).
- Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbedingten Symptome, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit der TOWER-Studie erstmalig in einer Phase-III-Studie im Indikationsfeld der ALL untersucht wurde.
- Blinatumomab weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich bessere Wirksamkeit bei vergleichsweise guter Verträglichkeit auf. Das Sicherheitsprofil von Blinatumomab in der TOWER-Studie war konsistent zu dem aus der Zulassungsstudie.
- Wichtige, klinisch relevante UE von mindestens Grad 3 CTCAE (beispielsweise Zytopenien, Neutropenien oder Infektionen) traten unter Blinatumomab im Vergleich zur Chemotherapie seltener auf. Die Therapie mit Blinatumomab war mit einer im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringeren Inzidenz einer Myelosuppression und der damit verbundenen Komplikation einer Infektion assoziiert; gerade klinisch

besonders relevante und gefürchtete schwere Infektionen waren unter Blinatumomab um fast 20 % seltener.

- Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: 12 der 101 Zentren und 41 der insgesamt 405 (10,1 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Studie TOWER stammen aus Deutschland.

Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab bei Erwachsenen mit Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL als **beträchtlich** einzustufen.

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 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer Ph- CD19+ r/r B-Vorläufer-ALL	Beträchtlich

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).

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.

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
- 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.

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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 7.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3159/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
2. Amgen Inc 2017. 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). Final Analysis. 29.08.2017. Data on file.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2026. Stand: 08.04.2026. [online] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf [Abgerufen am: 23.04.2026]
4. 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]
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Allgemeine Methoden Version 8.0. Stand: 19.12.2025. [online] URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Abgerufen am: 11.03.2026]
6. Aldoss I, Khaled SK, Budde E et al. 2019. Cytokine Release Syndrome With the Novel Treatments of Acute Lymphoblastic Leukemia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Curr Oncol Rep. 21(1): 4. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-019-0753-y>
7. 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]
8. European Medicines Agency (EMA) 2016. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95/Rev.5. Draft. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Abgerufen am: 11.03.2026]
9. 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]

10. 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.
11. 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.
12. 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]
13. Bassan R, Hoelzer D 2011. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 29(5): 532-43. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.30.1382>
14. Faderl S, O'Brien S, Pui CH et al. 2010. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer.* 116(5): 1165-76. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24862>
15. Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al. 2012. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 120(10): 2032-41. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-399287>
16. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM et al. 2010. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 95(4): 589-96. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.014274>
17. Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM et al. 2016. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 101(12): 1524-33. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2016.144311>
18. Wermann WK, Gökbuget N 2018. Therapiestrategien bei Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie. *Im Focus Onkologie* 21 (3), S. 38–48.
19. Martino M, Alati C, Canale FA et al. 2021. A Review of Clinical Outcomes of CAR T-Cell Therapies for B-Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 22(4): 2150. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22042150>
20. Jain PL, Sasaki K, Kantarjian H et al. 2015. Outcome of Adult Patients with Philadelphia Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia after Frontline Therapy Failure. *Blood.* 126(23): 3718. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3718.3718>
21. National Cancer Institute (NCI) 2024. Diagnosis and Staging: Prognosis: Understanding the Difference Between Cure and Remission. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis> [Abgerufen am: 06.11.2025]
22. Pui CH, Robison LL, Look AT 2008. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 371(9617): 1030-43. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60457-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60457-2)
23. Sebban C, Browman GP, Lepage E et al. 1995. Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials. *Leuk Res.* 19(11): 861-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0145-2126\(95\)00076-3](http://dx.doi.org/10.1016/0145-2126(95)00076-3)

24. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F et al. 2010. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 116(24): 5568-74. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25354>
25. O'Brien S, Thomas D, Ravandi F et al. 2008. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer*. 113(11): 3186-91. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23919>
26. Saltman D, Barlev A, Seshagiri D et al. 2015. Management and treatment of relapsed or refractory Ph(-) B-precursor ALL: a web-based, double-blind survey of EU clinicians. *BMC cancer*. 15: 771. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1745-4>
27. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X et al. 2010. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 28(10): 1766-71. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.25.1066>
28. Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al. 2012. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 120(9): 1868-76. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-377713>
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. 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 - Brentuximabvedotin. 16. Mai Stand: 16.05.2013. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2313/2013-05-16_AM-RL-XII_Brentuximab_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.10.2025]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. 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 - Decitabin. 2. Mai Stand: 02.05.2013. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2300/2013-05-02_AM-RL-XII_Decitabin_TrG.pdf [Abgerufen am: 06.10.2025]
31. 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 – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). Stand: 07.12.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
32. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 25(5): 579-86. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.09.2403>
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Blinatumomab. Stand: 02.06.2016. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3801/2016-06-02_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-201_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
34. Bergfelt E, Kozlowski P, Ahlberg L et al. 2015. Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in

- older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study. *Med Oncol.* 32(4): 135. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-015-0582-2>
35. Brüggemann M, Raff T, Kneba M 2012. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood.* 120(23): 4470-81. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-06-379040>
36. Gökbuget N, Raff R, Brüggemann M et al. 2004. Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL. *Ann Hematol.* 83 Suppl 1: S129-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-004-0850-2>
37. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. 2010. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia.* 24(3): 521-35. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.268>
38. Toubai T, Tanaka J, Ota S et al. 2005. Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Am J Hematol.* 80(3): 181-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20461>
39. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M et al. 2015. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood.* 126(8): 964-71. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-03-633685>
40. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S et al. 2007. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood.* 109(3): 910-5. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-037093>
41. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. 2014. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol.* 32(15): 1595-604. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.52.2425>
42. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K et al. 2016. Prognostic significance of day 14 bone marrow evaluation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 122(24): 3812-20. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30262>
43. 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>
44. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M et al. 2015. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 125(26): 3996-4009. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-03-580027>
45. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M et al. 2015. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood.* 126(24): 2578-84. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-06-649111>
46. American Cancer Society (ACS) 2018. Typical Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). URL: <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options> [Abgerufen am: 16.06.2025]

47. European Medicines Agency (EMA) 2015. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: BLINCYTO (Blinatumomab): EMEA/H/C/003731. EMA/635477/2015.
48. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al. 2003. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol. 120(6): 1037-46. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x>
49. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. 2017. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 376(9): 836-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>
50. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM et al. 2016. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 172(3): 392-400. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13834>
51. Pasvolsky O, Saliba RM, Ledesma C et al. 2023. Prognostic significance of measurable residual disease in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in second or later complete remission. Am J Hematol. 98(2): E35-e7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26789>
52. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS et al. 2019. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 104(10): 2028-39. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.201053>
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. Stand: 17.12.2012. [online] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>? [Abgerufen am: 11.03.2026]
54. 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 - Ibrutinib. Stand: 16.04.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
55. 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 - Obinutuzumab. Stand: 05.02.2015. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
56. European Medicines Agency (EMA) 2016. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. Stand: 01.04.2016. [online] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib. Stand: 07.03.2013. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 13.02.2013. [online] URL: https://www.iqwig.de/download/a12-15_crizotinib_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf [Abgerufen am: 16.06.2025]
59. van Dongen-Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA 2016. Which Questionnaire Should Be Used to Measure Quality-of-Life Utilities in Patients with Acute Leukemia? An Evaluation of the Validity and Interpretability of the EQ-5D-5L and Preference-Based Questionnaires Derived from the EORTC QLQ-C30. Value Health. 19(6): 834-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.05.008>
60. Cocks K, King MT, Velikova G et al. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. J Clin Oncol. 29(1): 89-96. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.28.0107>
61. Fung FY, Li M, Breunis H et al. 2013. Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res. 37(3): 274-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2012.11.013>
62. King MT 1996. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res. 5(6): 555-67. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00439229>
63. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. 2023. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. J Clin Oncol. 41(35): 5345-50. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.22.02776>
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Stand: 02.05.2013. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
65. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 85(5): 365-76. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
66. Mehta J, Joulain F, Hageman K et al. 2012. Need for Patient Reported Outcomes (PRO) in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Blood. 120(21): 4704. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.4704.4704>
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung - Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Verfahren der Nutzenbewertung - Wie ist bei der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umzugehen. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-ist-bei-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umzugehen> [Abgerufen am: 14.10.2025]
68. European Medicines Agency (EMA) 1996. ICH Topic E 3-Structure and Content of Clinical Study Reports. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

- [guideline/ich-e-3-structure-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf](#). [Abgerufen am: 09.10.2025]
69. European Medicines Agency (EMA) 2002. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r1-guideline-good-clinical-practice_en.pdf [Abgerufen am: 09.10.2025]
70. Dombret H, Topp MS, Schuh AC et al. 2019. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 60(9): 2214-22. <http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2019.1576872>
71. Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P et al. 2018. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 131(26): 2906-14. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-804658>
72. Stein AS, Larson RA, Schuh AC et al. 2018. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* 2(13): 1522-31. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019034>
73. ClinicalTrials.gov 2024. 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). Stand: 05.03.2024. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02013167?term=NCT02013167&rank=1> [Abgerufen am: 17.03.2026]
74. EU-Clinical Trials Register 0000. 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). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000536-10> [Abgerufen am: 17.03.2026]
75. Amgen GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 4 A. Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Stand: 12.06.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12_Modul4A_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Stand: 15.09.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1971/2017-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_%20Blinatumomab-D-289.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Stand: 08.11.2017. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2066/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289-Amendment.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]

78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Blinatumomab – Stenografisches Wortprotokoll – Stand: 25.04.2016. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-203/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
79. Hoelzer D, Bassan R, Boissel N et al. 2023. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia. *Annals of oncology*. 35(1): 15-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.3112>
80. Amgen Inc 2016. Statistischer Analyseplan Studie 00103311: Analyses of Health Related Quality of Life Endpoints: 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). Supplemental statistical analysis plan. 29.09.2016. Data on file.
81. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J, (Hrsg.) 2023. Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. 8. Auflage. ISBN 978-3-662-67748-3. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-67749-0>

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

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

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

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026;	
Suchfilter	Filter nach Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acute lymphoblastic leukemia.mp. or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	50.818
2	(acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	61.60
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	23.499
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	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
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	Blinatumomab, Blina*, Blincyto*, MT103, MT-103, MT 103, AMG103, AMG-103, AMG 103, 853426-35-4, MEDI-538, MEDI 538, MEDI538
Treffer	16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.03.2026
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538
Treffer	49

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund:

#	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	Jabbour E, Patel K, Jain N et al. 2021. Impact of Philadelphia chromosome-like alterations on efficacy and safety of blinatumomab in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A post hoc analysis from the phase 3 TOWER study. Am J Hematol. 96(10): E379-e83. http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26281	A1 andere Population
2	Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM et al. 2019. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. Cancer. 125(23): 4181-92. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.32335	A3 andere Vergleichstherapie
3	Rambaldi A, Huguet F, Zak P et al. 2020. Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 4(7): 1518-25. http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000874	A3 andere Vergleichstherapie
4	Wei AH, Ribera JM, Larson RA et al. 2021. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 35(8): 2220-31. http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-01089-x	A4 andere Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	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
2.	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
3.	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
4.	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
5.	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
6.	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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	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	A1 andere Population
15.	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
16.	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
17.	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	A1 andere Population
18.	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
19.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
20.	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
21.	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
22.	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
23.	NCT02790515	Provision of TCRγδ T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02790515	A5 anderer Studientyp
24.	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
25.	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
26.	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
27.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	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
29.	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
30.	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
31.	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
32.	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
33.	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
34.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	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
36.	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
37.	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
38.	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
39.	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
40.	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
41.	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
42.	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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	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
51.	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
52.	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
53.	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
54.	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
55.	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	A6 anderer Publikationstyp
56.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	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
58.	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
59.	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
60.	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
61.	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
62.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	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
64.	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
65.	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
66.	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
67.	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
68.	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
69.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	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
71.	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
72.	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
73.	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
74.	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
75.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	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
77.	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
78.	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
79.	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
80.	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
81.	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
82.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	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
84.	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
85.	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
86.	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
87.	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
88.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	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
90.	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
91.	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
92.	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
93.	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
94.	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
95.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT05440409	CAR-Multicenter Analysis (CAR-MA): Retrospective Study to Characterize CAR T-cell Outcomes and Related Toxicities in Children and Young Adults With B-ALL. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05440409	A5 anderer Studientyp
97.	NCT05519579	Intrathecal Chemoprophylaxis to Prevent Neurotoxicity Associated With Blinatumomab Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519579	A5 anderer Studientyp
98.	NCT05557110	A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05557110	A5 anderer Studientyp
99.	NCT05559450	A Multicenter ,Prospective, Randomized Clinical Trial of Blinatumomab As a Bridge to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in High Risk Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05559450	A3 andere Vergleichstherapie
100.	NCT05645718	Phase II Study of Pedi-cRIB: Mini-Hyper-CVD With Condensed Rituximab, Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab (cRIB) for Relapsed Therapy for Pediatric With B-Cell Lineage Acute Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05645718	A5 anderer Studientyp
101.	NCT05827549	Evaluation of Treatment Efficacy According to Risk Group in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05827549	A5 anderer Studientyp
102.	NCT05837689	Minimal Residual Disease Quantification by Next-generation Sequencing in Pediatric B-ALL Children Patients Treated With Blinatumomab Consolidation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05837689	A5 anderer Studientyp
103.	NCT05848687	TINI 2: Total Therapy for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia II. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848687	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
104.	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05865301	A5 anderer Studientyp
105.	NCT05931757	A Multicenter, Prospective Clinical Study of Olverembatinib Combined With Blinatumomab in the Treatment of Adult de Novo Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05931757	A5 anderer Studientyp
106.	NCT06054113	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054113	A5 anderer Studientyp
107.	NCT06061094	A Multicentre, Randomized Trial in Adults With de Novo Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia to Assess the Efficacy of Ponatinib Versus Imatinib in Combination With Low-intensity Chemotherapy, to Compare End of Therapy With Indication for SCT Versus TKI, Blinatumomab and Chemotherapy in Optimal Responders and to Evaluate Blinatumomab in Suboptimal Responders (GMALL-EVOLVE). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06061094	A1 andere Population
108.	NCT06063317	A Phase I, Dose Escalation and Dose Expansion, Safety and Tolerability Study of onCARlytics (CF33-CD19), Administered Intravenously or Intratumorally in Combination With Blinatumomab in Adults With Advanced or Metastatic Solid Tumors (OASIS). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06063317	A5 anderer Studientyp
109.	NCT06075212	Immune Reconstitution After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Post-transplant Blinatumomab Maintenance Treatment. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06075212	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT06075238	Blinatumomab Prevents the Recurrence of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem-cell Transplantation: A Prospective, Singlecentered, Single-arm, Phase II Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06075238	A5 anderer Studientyp
111.	NCT06111625	Short-term Blinatumomab as a Bridge Therapy for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Low Leukemia Burden. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06111625	A5 anderer Studientyp
112.	NCT06124157	An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or ABL-Class Philadelphia Chromosome-Like B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124157	A1 andere Population
113.	NCT06125106	Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study on Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With MRD Positive CD19+ALL Treated With Conditioning Regimens Containing Blinatumomab. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06125106	A5 anderer Studientyp
114.	NCT06220487	A Single-arm, Open-label Study of Olverembatinib, CD3/CD19 Bispecific T-cell Engager, and Chidamide in Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06220487	A5 anderer Studientyp
115.	NCT06237192	Multicenter Prospective Study of Safety and Efficacy MRD-associated Non-intensive But Non-interruptive Treatment of Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Adult Patients. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06237192	A5 anderer Studientyp
116.	NCT06250959	Comparing the Efficacy and Safety of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab Versus hyperCVAD as Induction Therapy for Newly Diagnosed Ph-negative B-ALL: a Multicenter, Randomized, Phase 2 Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06250959	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	NCT06257394	Multi-center Clinical Trial for Optimal Treatment of Pediatric Very High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia in Korea. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06257394	A5 anderer Studientyp
118.	NCT06287229	Phase Ib/II Study Assessing the Clinical Activity and Safety of Brexucabtagene Autoleucel as a Consolidation in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) and Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Post Cyto reduction With Mini-HCVD-inotuzumab-blinatumomab/HCVAD-inotuzumab-blinatumomab. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06287229	A5 anderer Studientyp
119.	NCT06308588	Phase I/II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06308588	A5 anderer Studientyp
120.	NCT06317662	A Phase 2 Study of Blinatumomab in Combination With Chemotherapy for Infants With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia With Randomization of KMT2A-Rearranged Patients to Addition of Venetoclax. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06317662	A1 andere Population
121.	NCT06339775	Blinatumomab Sequential Donor Lymphocyte Infusion in Acute B Lymphocytic Leukemia Observation of Therapeutic Effect in Patients With Recurrence After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06339775	A5 anderer Studientyp
122.	NCT06387121	Efficacy and Safety of Low-dose Chemotherapy Combined With Immuno-targeted Drugs in Newly Diagnosed Adult Patients With Ph-negative B-cell Acute Lymphocytic Leukemia: A Prospective, Single-arm Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06387121	A5 anderer Studientyp
123.	NCT06393985	A Multicenter, Prospective, Phase II Study of Decitabine, Venetoclax and Blinatumomab for Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06393985	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
131.	NCT06570798	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06570798	A1 andere Population
132.	NCT06607419	Efficacy Study of Blinatumomab Clean Up Early Residual Disease for Newly Diagnosed Pediatric B Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607419	A5 anderer Studientyp
133.	NCT06607991	Study of Blinatumomab for the Treatment of Calcineurin Inhibitor-Resistant or Intolerant Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Pediatric Patients. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06607991	A1 andere Population
134.	NCT06649006	A Phase 1b Open-label Study to Investigate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravenous Blinatumomab in Japanese Adult Subjects With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06649006	A5 anderer Studientyp
135.	NCT06649422	Clinical Study on the Efficacy and Safety of Reduced-Dose Chemotherapy Followed by 14 Days of Blinatumomab in Adult Patients with Newly Diagnosed Ph-Negative B-ALL: a Prospective, Multicenter, Observational Study.. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06649422	A5 anderer Studientyp
136.	NCT06658938	A Prospective, Single-arm Clinical Study of Blinatumomab in the Maintenance Treatment of High-risk Patients With Acute B-lymphoblastic Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06658938	A5 anderer Studientyp
137.	NCT06684184	Safety and Efficacy of Blinatumomab in Refractory Myasthenia Gravis. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06684184	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138.	NCT06742515	Blinatumomab Combined With Reduced-dose Chemotherapy in Treating Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: a Phase II, Single Arm and Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06742515	A5 anderer Studientyp
139.	NCT06763302	NGS MRD-Guided Blinatumomab Treatment for Pediatric B-ALL. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06763302	A5 anderer Studientyp
140.	NCT06764238	Chinese Children's Cancer Group-2025 Protocol for Newly Diagnosed for Intermediate/High Risk Childhood B-cell ALL. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764238	A1 andere Population
141.	NCT06773936	A Phase II Trial of Asciminib, Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab for Participants With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06773936	A5 anderer Studientyp
142.	NCT06789107	Clinical Trial of Blinatumomab in Refractory/Active Systemic Lupus Erythematosus in Children. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06789107	A5 anderer Studientyp
143.	NCT06836973	Efficacy and Safety of Blinatumomab for Treatment of Refractory Myasthenia Gravis.. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06836973	A5 anderer Studientyp
144.	NCT06860269	A 3-cohort Randomized Study Evaluating the Role of New Immunotherapeutic Agents and of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Frontline Therapy of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06860269	A1 andere Population
145.	NCT06882057	Chinese Children's Cancer Group-2025 Protocol for Newly Diagnosed Low Risk Childhood B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06882057	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153.	NCT07059156	Multicenter Study on Integrated Treatment Regimen of Induction-Consolidation Chemotherapy and Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07059156	A5 anderer Studientyp
154.	NCT07105579	Effectiveness and Safety of Blinatumomab and Donor Lymphocyte Infusion in Maintenance Therapy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-risk Ph Negative B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia : Phrase II, Exploratory Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07105579	A5 anderer Studientyp
155.	NCT07117136	Real World Outcomes of Blinatumomab Consolidation in Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07117136	A5 anderer Studientyp
156.	NCT07133997	A Phase 1/1b Study Evaluating Asparaginase Erwinia Chrysanthemi- Recombinant-Rywn (Recombinant Erwinia Asparaginase) and Venetoclax in Combination With Blinatumomab in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07133997	A5 anderer Studientyp
157.	NCT07134088	A Phase 1b/2 Study to Investigate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous (SC) Blinatumomab in Pediatric Participants With Relapsed/Refractory (R/R) and Minimal Residual Disease Positive (MRD+) B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07134088	A1 andere Population
158.	NCT07152041	A Phase 3, Multicenter Trial for Pediatric Philadelphia Chromosome-positive B-Acute Lymphoblastic Leukemia - 2025 Project. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07152041	A1 andere Population
159.	NCT07153796	A Phase 2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Subcutaneous Blinatumomab in Combination With Low Intensity Chemotherapy in Older Patients With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07153796	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167.	NCT07283640	A Phase IB Trial of Subcutaneous Blinatumomab in Combination With Revumenib for Patients With KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07283640	A2 andere Intervention
168.	NCT07294677	CApivasertib, Venetoclax And Low-intensity chemotheRapY for Adults With ALL/LBL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07294677	A2 andere Intervention
169.	NCT07297914	Framework for Optimizing, Refining, and Unifying Management of HSCT in Pediatric ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07297914	A1 andere Population
170.	NCT07301424	Phase II Study of Subcutaneous Blinatumomab Plus Ponatinib for BCR-ABL Positive B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07301424	A1 andere Population
171.	NCT07313852	A Phase II Study of Concurrent Inotuzumab and Subcutaneous Blinatumomab in Older or Unfit Adult Patients With Newly Diagnosed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07313852	A5 anderer Studientyp
172.	NCT07387926	Open-label, Phase I/II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Asciminib With Chemotherapy Followed by Asciminib Plus Blinatumomab in Pediatric, Adolescent, and Young Adults With Relapsed or Refractory BCR::ABL1-positive (Philadelphia Positive, Ph+) or BCR::ABL1-like (Ph-like) ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07387926	A5 anderer Studientyp
173.	NCT07422337	Blinatumomab's Outcome On Serologic Titers and Efficacy of Revaccination. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07422337	A5 anderer Studientyp
174.	NCT07443592	Protocol for the Treatment of BCR::ABL1-negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults up to 65 Years. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07443592	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	NCT07454226	An Open-Label, Single-Arm, Phase II Exploratory Study of ABL and JAK Kinase Inhibitors With Chemotherapy and Venetoclax in Adult Patients With Ph-like ALL. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07454226	A5 anderer Studientyp
176.	NCT07476729	International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020. A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07476729	A6 anderer Publikationstyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
177.	2024-511050-44-00	HOVON 146 ALL: Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial.. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511050-44-00	A5 anderer Studientyp
178.	2023-509856-32-00	AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509856-32-00	A1 andere Population
179.	2022-501050-11-01	ALLTogether1 - A Treatment Study Protocol of the ALLTogether Consortium for Children and Young Adults (0-45 Years of Age) with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL). CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501050-11-01	A1 andere Population
180.	2023-505330-95-01	EWALL-PH-03: An open label, 2-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib plus Chemotherapy with Imatinib plus Chemotherapy as front-line therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505330-95-01	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	2023-508968-30-00	Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib. ALL2820. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508968-30-00	A5 anderer Studientyp
182.	2022-502503-30-00	Interfant-21: International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502503-30-00	A5 anderer Studientyp
183.	2024-511437-35-00	GRAALL 2024 - A 3-cohort Randomized Study evaluating the role of New Immunotherapeutic Agents and of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Frontline Therapy of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511437-35-00	A1 andere Population
184.	2025-521671-31-00	A Phase 1b/2 Study to Investigate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Administration of Subcutaneous (SC) Blinatumomab in Pediatric Participants with Relapsed/Refractory (R/R) and Minimal Residual Disease Positive (MRD+) B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-521671-31-00	A1 andere Population
185.	2025-522052-13-00	Framework for Optimizing, Refining, and Unifying Management of HSCT in Pediatric ALL.. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-522052-13-00	A1 andere Population
186.	2023-509392-17-00	International Study for Treatment of Childhood Relapsed Precursor B-Cell ALL 2020 - A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group - IntReALL BCP 2020. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509392-17-00	A6 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
187.	2024-512657-24-00	ALL SCTped 2012 FORUM - Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia. CTIS. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512657-24-00	A2 andere Intervention
188.	2024-517253-27-00	Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group.. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517253-27-00	A1 andere Population
189.	2024-517959-12-00	An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517959-12-00	A2 andere Intervention
190.	2024-517966-40-00	A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517966-40-00	A1 andere Population
191.	2025-520982-39-00	AALL2131/EsPhALL2022, An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitor with Blinatumomab in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive or ABL-class Philadelphia Chromosome-Like B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520982-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
192.	2025-523061-22-00	A Phase II, Open-Label, Single-Center, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Blinatumomab for Treatment of Patients with Autoimmune B-Cell driven Diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Systemic Sclerosis (SSc) and Granulomatous Polyangiitis (GPA). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523061-22-00	A5 anderer Studientyp
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
193.	2006-006520-19	An open-label, multicenter phase II study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BITE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006520-19	A5 anderer Studientyp
194.	2010-018314-75	A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018314-75	A5 anderer Studientyp
195.	2009-015989-62	An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015989-62	A5 anderer Studientyp
196.	2011-002257-61	An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002257-61	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
197.	2010-024264-18	A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024264-18	A5 anderer Studientyp
198.	2011-005781-38	An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Blinatumomab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005781-38	A5 anderer Studientyp
199.	2015-003252-40	Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003252-40	A1 andere Population
200.	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
201.	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	A1 andere Population
202.	2017-003778-15	A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003778-15	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
203.	2016-001083-11	D-ALBA Front-Line Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients with Dasatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001083-11	A5 anderer Studientyp
204.	2016-002044-16	A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002044-16	A5 anderer Studientyp
205.	2016-002190-35	A Phase 2 Open-label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab After Frontline R-Chemotherapy in Adult Subjects With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002190-35	A1 andere Population
206.	2015-000733-76	A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE® antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho-blastic leukemia (Blast Successor Trial). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000733-76	A5 anderer Studientyp
207.	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
208.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
209.	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
210.	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
211.	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
212.	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
213.	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
214.	2021-000213-16	International collaborative treatment protocol for infants under one year with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000213-16	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
215.	2022-000760-21	A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE). EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000760-21	A1 andere Population
216.	2012-003032-22	Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003032-22	A5 anderer Studientyp
217.	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000706-36	A5 anderer Studientyp
218.	2014-001633-84	Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001633-84	A2 andere Intervention
219.	2014-002146-44	. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002146-44	A2 andere Intervention
220.	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
221.	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30	A2 andere Intervention
222.	2016-000227-71	A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000227-71	A2 andere Intervention
223.	2016-001935-12	AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001935-12	A1 andere Population
224.	2016-001991-31	Phase IIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001991-31	A2 andere Intervention
225.	2016-002372-27	Administration of blinatumomab to one pediatric patient. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002372-27	A5 anderer Studientyp
226.	2016-004674-17	A pilot study to test the feasibility, safety and efficacy of the addition of the BiTE antibody Blinatumomab to the Interfant-06 backbone in infants with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia. A collaborative study of the Interfant network.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004674-17	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	2016-004877-42	A phase II, open-label study to evaluate the effect of blinatumomab administered during consolidation to reduce the level of minimal residual disease (MRD) assessed through flow cytometry in adult patients up to 55 years of age with high-risk Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with good response (MRD < 0.1%) after induction therapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004877-42	A5 anderer Studientyp
228.	2016-004942-27	A Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined to Chemotherapy in Older Patients with Philadelphia Chromosome-negative CD22+ B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004942-27	A2 andere Intervention
229.	2017-002314-31	Phase 2 Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab in Patients with Treatment-Resistant Mixed Chimerism or Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002314-31	A5 anderer Studientyp
230.	2017-002853-13	Phase II trial for the treatment of older patients with newly diagnosed CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab (EWALL-BOLD). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002853-13	A5 anderer Studientyp
231.	2017-004577-14	Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004577-14	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
232.	2018-003350-25	An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line therapy for patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003350-25	A1 andere Population
233.	2018-003483-32	BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003483-32	A5 anderer Studientyp
234.	2019-001575-37	Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001575-37	A5 anderer Studientyp
235.	2019-001947-28	A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001947-28	A2 andere Intervention
236.	2020-005017-41	AIEOP-BFM 2017 POLAND - Collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted in agreement with the AIEOP-BFM study group.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005017-41	A1 andere Population
237.	2020-006048-15	Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). Sequential Treatment with Ponatinib and the Bispecific Monoclonal Antibody Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-006048-15	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
238.	2021-000677-89	Phase I, open label, multicenter, dose escalation and expansion study of IMJ995 in Acute Lymphoblastic Leukemia. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000677-89	A2 andere Intervention
239.	2021-006495-16	Immunogenicity and safety of Sotrovimab (Vir 7831) IV as primary prophylaxis in anti-SARS-CoV-2 vaccine non responders. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006495-16	A2 andere Intervention
240.	2022-001101-52	Phase 2 study of the infusion of autologous, differentiated, peripheral blood T-cells expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) coupled with 4-1BB and CD3z co-stimulatory regions (ARI-0001 cells) in children and adolescents (from 0 to 18 years) with CD19+ acute lymphoblastic leukaemia resistant or refractory to treatment. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001101-52	A5 anderer Studientyp

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-76 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 4-76 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Tabelle 4-76: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 00103311

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Studienziel: Bewertung der Wirksamkeit von Blinatumomab gegenüber einer Standard of Care (SOC)-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes / der Prüffärztin bei Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-), CD19-positiver (CD19+), rezidivierter / refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Primäres Studienziel ist die Bewertung des Gesamtüberlebens von Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder einer SOC-Salvage-Chemotherapie (Behandlungsarm 2) behandelt werden. Hypothesen: Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens. Versus Alternativhypothese: das Gesamtüberleben unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III, randomisierte, offene Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (1 von 4 möglichen SOC-Salvage-Chemotherapien) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen in der Studiendurchführung: In den Vereinigten Staaten von Amerika, Mexiko und Deutschland wurden nach der Markteinführung von Blinatumomab das Screening und die Registrierung eingestellt, um die Integrität der Studie zu gewährleisten, indem das Risiko

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für einen Crossover von einer SOC-Salvage-Chemotherapie zu kommerziell erhältlichem Blinatumomab reduziert wurde. Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP): Die Sensitivitäts-Analyse bezogen auf das Per-Protocol-Set für den primären Endpunkt sowie für die Wirksamkeitsendpunkte wurde aufgrund der geringen Anzahl an wichtigen Protokollabweichungen, die eine Evaluierung der Wirksamkeit beeinflussen könnten, gestrichen. Für die Zusammenfassung der Baseline-Charakteristiken wurde für Patientinnen und Patienten, die randomisiert aber nie behandelt wurden, der Wert als Baseline-Wert definiert, der am nächsten zum und vor dem Datum der Randomisierung lag. Amendment 3 (09.09.2015): Allgemeine Voraussetzung für Erhaltungsphase: Der Schwellenwert des Anteils der Blasten im Knochenmark wurde von < 5 % auf ≤ 5 % geändert. Ausschlusskriterium geändert: Der Zeitraum, in dem Patientinnen nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden durften, wurde von 3 Monaten auf 24 Stunden verkürzt. Ausschlusskriterium geändert: Die Anzahl der von Patientinnen zu verwendenden Verhütungsmittel wurde von 2 auf eines reduziert. Zusätzlich wurde bei der Behandlung mit einer Standardchemotherapie bezüglich der Anforderungen zur Verhütung auf die regionalen Fachinformationen / Beipackzettel verwiesen. Ausschlusskriterien gestrichen: Patienten mit einer schwangeren Partnerin oder einer Partnerin im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, während bzw. nach der laut Protokoll vorgegebenen Therapie zu verhüten. Amendment 4 (20.04.2016): Ergänzung der Definition von unerwünschten Ereignissen (UE): Ein unerwünschtes Ereignis umfasst auch die Verschlechterung eines vorher existierenden Gesundheitszustands. Eine Verschlechterung gibt einen Hinweis, dass der vorher existierende Gesundheitszustand oder die zugrunde liegende Erkrankung sich in ihrer Schwere, Frequenz und / oder Dauer mehr als erwartet, verstärkt hat und / oder mit signifikant schlechteren Auswirkungen assoziiert wird als erwartet. Ein vorher existierender Gesundheitszustand, der sich nicht mehr als erwartet während der Studie verschlechtert hat, oder der im Zusammenhang mit einer freiwilligen Intervention wie z. B. einem kosmetischen Eingriff oder einer medizinischen Maßnahme während der Studie steht, wird nicht als unerwünschtes Ereignis gewertet.
4	Probanden / Patientinnen und Patienten	

4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patientinnen und Patienten	Einschlusskriterien: Patientinnen und Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph-) B-Vorläufer-ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: refraktär auf die erste Induktionstherapie oder die Salvage-Therapie, im unbehandelten ersten Rezidiv nach einer ersten Remissionsdauer < 12 Monate, im unbehandelten zweiten oder späteren Rezidiv oder im Rezidiv, unabhängig vom Zeitpunkt, nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT). Der Patient / die Patientin hat bereits eine intensive Kombinationschemotherapie in Erstbehandlung oder als nachfolgende Salvage-Therapie der ALL erhalten. Mehr als 5 % Blasten im Knochenmark. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 2. Alter ≥ 18 zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung. Der Patient / die Patientin hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet, wenn der Patient / die Patientin nach Ansicht des Prüfarztes / der Prüfarztin nicht in der Lage war, eine schriftliche Zustimmung zu geben. Ausschlusskriterien: Anamnestisch bekannte Malignität außer ALL innerhalb von 5 Jahren vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie mit Ausnahme von: kurativ behandelte Malignität und keine bekannte aktive Erkrankung innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn und mit einem geringen Rezidivrisiko nach Meinung des behandelnden Arztes / der Ärztin, adäquat behandelte Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo maligna ohne Nachweis der Erkrankung, adäquat behandeltes Zervixkarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, adäquat behandeltes duktales Mammakarzinom in situ ohne Nachweis der Erkrankung, intraepitheliale Neoplasie der Prostata ohne Nachweis eines Prostatakarzinoms. Diagnostizierte Burkitt-Leukämie nach Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation. Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (central nervous system, ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekaler Therapie. Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der
----	---	--

		Zerebrospinalflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen). Isolierte extramedulläre Erkrankung. Bestehende Autoimmunerkrankung oder anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung mit potenzieller ZNS-Beteiligung. Autologe HSZT innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. Allogene HSZT innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease, GvHD), Grad 2 bis 4 gemäß der Glucksberg-Kriterien, oder jede aktive chronische GvHD, die eine systemische Behandlung erfordert. Jede systemische Therapie gegen GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. Bekannte Ausschlusskriterien bzgl. der SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes / der Prüfarztin (laut Packungsbeilage). Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (die intrathekale Chemotherapie und Dexamethason sind erlaubt bis zum Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie). Hinzu kommen alle Patientinnen und Patienten, deren Organtoxizität (außer hämatologisch) von einer vorherigen ALL-Behandlung sich nicht bis auf common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Grad 1 verbessert hat. Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. Immuntherapie (z. B. Rituximab) innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. Patient / Patientin hat zuvor 1 Anti-CD 19-Therapie erhalten. Abnorme Laborwerte entsprechend der folgenden Definition: Aspartat-Aminotransferase (AST) bzw. Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) und / oder Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) und / oder alkalische Phosphatase (ALP) $\geq$ dem 5-fachen der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of the normal range, ULN) Gesamtbilirubin (total bilirubin, TBL) $\geq$ dem 1,5-fachen des ULN (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) Kreatinin $\geq$ dem 1,5-fachen des ULN oder eine (berechnete) Kreatinin-Clearance < 60 ml/min Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv). Schwangere oder stillende Patientin, die innerhalb von 24 Stunden nach Gabe der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden könnte. Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorgegebenen Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden. Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als 30 Tage seit Behandlungsende in einer solchen Studie. 30 Tage werden vom Tag 1 der laut Protokoll vorgegebenen Therapie berechnet. Andere experimentelle Behandlungen während der Teilnahme an dieser Studie. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie angewendeten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe. Erneute Randomisierung in diese Studie oder vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab. Bestehende Zweifel beim Prüfarzt / bei der Prüfarztin, dass der Patient / die Patientin alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich der Nachbeobachtungen, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können. Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung des Prüfarztes / der Prüfarztin oder Mediziners / Medizinerin von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit der Patientinnen und Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 101 Studienzentren in 21 Ländern und 5 Kontinenten (Asien, Australien, Europa, Latein- und Nordamerika) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Behandlungsarm 1: Blinatumomab als kontinuierliche intravenöse (i.v.) Infusion. Ein Zyklus hatte eine Dauer von 6 Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine i.v. Dauerinfusion appliziert. Es folgten 2 behandlungsfreie Wochen in der Induktions- und Konsolidierungsphase und 8 behandlungsfreie Wochen in der Erhaltungsphase. Dosierungsschema: Erster Induktionszyklus: Tag 1 bis 7: 9 µg/Tag Tag 8 bis 29: 28 µg/Tag Alle anschließenden Zyklen, zweite Induktionszyklus, Konsolidierungszyklus, Erhaltungszyklus): Tag 1 bis 29: 28 µg/Tag. Während der Screeningphase und bis zu Tag 1 des ersten Behandlungszyklus konnte Dexamethason 10 mg/m²/Tag oral oder i.v. (max. 24 mg/Tag) gegeben werden (verpflichtend für Patientinnen und Patienten mit einem Blastenanteil > 50 % oder Blasten im peripheren Blut ≥ 15.000/µl). Alle Patientinnen und Patienten erhielten Dexamethason 20 mg i.v. 1 Stunde vor Beginn jedes Behandlungszyklus.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsarm 2: SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes / der Ärztin. Es lag im Ermessen des untersuchenden Arztes / der untersuchenden Ärztin, eines von 4 verschiedenen Chemotherapieregimes auszuwählen: FLAG ± Anthracyclin-basierte Therapie (z. B. Idarubicin 10 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 30 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 2 g/m² am Tag 1 bis 5). Dosisanpassung bei Patientinnen und Patienten > 60 Jahre: Idarubicin 5 mg/m² am Tag 1 und 3; Fludarabin 20 mg/m² am Tag 1 bis 5; Cytarabin 1 g/m² am Tag 1 bis 5). High-dose Cytarabin (HiDAC)-basierte Therapie mit Cytarabin ≥ 1 g/m²/Tag ± Anthracyclin und/oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. native E.coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. HDMTX-basierte Therapie (z. B. Methotrexat 500 mg/m² bis 3 g/m² (Infusionsdauer bis zu 24 Stunden) in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. nativer E.coli Asparaginase, Pegaspargase, Vinca-Alkaloide, Steroide, Etoposid oder Alkylanzien. Clofarabin als Einzelmedikation entsprechend der Packungsbeilage oder Clofarabin-basierte Therapie mit: Clofarabin ≥ 20 mg/m²/Tag bis zu 5 Tage. Nach Initiierung sollte das Regime der SOC-Salvage-Chemotherapie nicht verändert werden. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Mit Veränderung des Therapieregimes waren die Kriterien eines Behandlungsabbruchs erfüllt. In diesem Fall sollte der Patient die Sicherheitsnachbeobachtung durchführen und während der anschließenden Langzeit-Nachbeobachtungsphase weiter überwacht werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen Rate der CR / CRh mit partieller hämatologischer Erholung (complete remission with partial hematological recovery, CRh) / CRi mit unvollständiger Erholung des peripheren Blutbildes (complete remission with incomplete hematological recovery, CRi) innerhalb von 2 Behandlungszyklen Ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS) Dauer der CR Dauer der CR / CRh / CRi Remission der minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) innerhalb von 2 Behandlungszyklen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität (quality of life, QoL) Acute lymphoblastic leukemia symptom scale (ALLSS)-Score AlloHSZT mit oder ohne Behandlung mit Blinatumomab. Sekundäre Sicherheitsendpunkte: Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter. Definition der wichtigsten Endpunkte: Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Datum der letzten Nachbeobachtung. CR ist definiert als: ≤ 5 % Blasten im Knochenmark Kein Nachweis einer Erkrankung Vollständige Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl und ANC > 1.000 pro µl) Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung CRh ist definiert als: ≤ 5 % Blasten im Knochenmark Kein Nachweis einer Erkrankung Partielle Erholung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 50.000 pro µl und absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) > 500 pro µl) Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. CRi ist definiert als: ≤ 5 % Blasten im Knochenmark Kein Nachweis einer Erkrankung Unvollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbildes (Thrombozyten > 100.000 pro µl oder ANC > 1.000 pro µl) Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung. EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs nach Erreichen einer CR / CRh / CRi oder bis zum Tod jeglicher Ursache. MRD-Remission ist definiert als: MRD-Wert < 10⁻⁴ Erhebung in der Screening-Phase, am Ende des Behandlungszyklus, der Sicherheitsnachuntersuchung und Langzeitnachuntersuchung mittels PCR oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Durchflusszytometrie. QoL ist definiert als: Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um 10 Punkte des allgemeinen Gesundheitszustands und der QoL-Skala anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire – core 30, EORTC QLQ-C30) oder des EFS Erhebung am Tag 1, (Tag 8), Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen ALLSS-Score zur Erfassung der indikationsspezifischen Symptomlast zu bestimmten Zeitpunkten Erhebung am Tag 1, Tag 8, Tag 15, am Ende des Behandlungszyklus und der Sicherheitsnachuntersuchung mittels Fragebogen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 85 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 und eines angenommenen Hazard Ratio (HR) von 0,70, im Full Analysis Set (FAS) 330 Todesfälle beobachtet werden müssen. Um 330 Todesfälle beobachten zu können, sollten etwa 400 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt: ein medianes Gesamtüberleben von 4,2 Monaten in der Kontrollgruppe, eine über 25 Monate gestaffelte Rekrutierungsphase (8 % der gesamten Patientenrekrutierung in den Monaten 1 bis 7, 22 % in den Monaten 8 bis 14 und 70 % in den Monaten 15 bis 25), eine 7-monatige Nachbeobachtungsphase nach Aufnahme der letzten Patientin / des letzten Patienten, eine Abbruchrate von 10 % im Laufe der 32-monatigen Studiendauer. Für 300 in der Studie beobachtete Todesfälle wurde die Power mit annähernd 80 % berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden 2 formale Zwischenanalysen zur Beurteilung des Gesamtüberlebens geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n = 165) der antizipierten Todesereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n = 248) der insgesamt 330 erwarteten Todesfälle. Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab: Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Zwischenanalyse unterschritt. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044. Test für vorzeitigen Abbruch im Rahmen der Futility-Analyse: Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Zwischenanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern das HR 0,995 in der ersten Zwischenanalyse bzw. 0,878 in der zweiten Zwischenanalyse überschritt. Die Berechnung der genannten Grenzwerte der Futility-Analyse basierte auf nicht gebundenen Grenzen der beta-Spending-Funktion von Pampallona-Tsiatis (1994) mit einem Formparameter von -0,5 in East 5.3. Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden. Ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DMC) überwachte die Zwischenanalysen und beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten im Studienverlauf.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (interactive voice response system) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patientinnen und Patienten wurden nach Alter (< 35 vs. ≥ 35 Jahre), vorangegangener Salvage-Therapie (ja vs. nein) und vorangegangener alloHSZT (ja vs. nein) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes / der Prüfarztin randomisiert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder E-Mail bestätigt, und jeder Patientin / jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden / Patientinnen und Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patientinnen und Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patientinnen und Patienten und /	Es handelte sich um eine offene Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: Das FAS umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Das Safety Analysis Set (SAS) umfasste alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Hierarchisches Testen: Um das Signifikanzniveau von 0,05 zu erhalten, wurden die statistischen Tests der primären und wichtigen sekundären Endpunkte für die Primäranalyse in hierarchischer Reihenfolge strukturiert. Zunächst wurde das Gesamtüberleben getestet. Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab gegenüber der SOC-Salvage-Chemotherapie bezüglich des Gesamtüberlebens wurde daraufhin CR getestet. Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR wurde CR / CRh / CRi getestet. Beim Nachweis einer Überlegenheit von Blinatumomab bezüglich der CR / CRh / CRi wurde EFS getestet. In der Zwischenanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet. Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit einer SOC-Salvage-Chemotherapie behandelt wurden. Analyse des primären Endpunkts: Gesamtüberleben: Herangezogener Datensatz: FAS. Test und untersuchte Parameter: Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des Gesamtüberlebens. HR mit dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der Kaplan-Meier (KM)-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster. Analyse der sekundären Endpunkte: Rate der CR / CRh / CRi innerhalb von 2 Behandlungszyklen, Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen, MRD-Remission, Patientenanteil mit alloHSZT: Herangezogener Datensatz: FAS. Test und untersuchte Parameter: Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8 b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab. Anteile in verschiedenen Behandlungsarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI. Umgang mit fehlenden Werten: Patientinnen und Patienten mit fehlenden post-Baseline-Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine CR bzw. MRD-Remission erreicht. EFS: Herangezogener Datensatz: FAS. Test und untersuchte Parameter: Analog zu Gesamtüberleben untersucht. Zur Vermeidung eines Verzerrungspotenzials durch die unterschiedliche Dauer der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet. Dauer der CR, Dauer der CR / CRh / CRi: Herangezogener Datensatz: Patientinnen und Patienten aus dem FAS, die eine CR bzw. CR / CRh / CRi erreicht hatten. Test und untersuchte Parameter: Remissionswahrscheinlichkeit geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster. Sicherheitsrelevante Endpunkte: Herangezogener Datensatz: SAS. Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0 oder höher.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchte Parameter: Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt. Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert. Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt. Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst. Analyse der QoL Endpunkte: Dauer ab Baseline bis zu einer Abnahme um 10 Punkte des allgemeinen Gesundheitszustands und der Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 oder des EFS. ALLSS: Herangezogener Datensatz: EORTC QLQ-C30-Analyse-Set bzw. ALLSS-Analyse-Set Test und untersuchte Parameter: Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b). Wahrscheinlichkeit für eine Abnahme der Skalen mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen zu bestimmten Zeitpunkten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patientinnen und Patienten sowie Zensierungsmuster.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Gesamtüberleben) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von 8 Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT (z. B. Alter < 35 Jahre, vorangegangene Salvage-Therapie und vorangegangene alloHSZT) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt: Geschlecht (männlich vs. weiblich) Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten. Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten werden zusammengefasst) Alternative Altersgruppeneinteilungen (< 35 Jahre vs. 35 bis 54 Jahre vs. 55 bis 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien (0 vs. 1 vs. ≥ 2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzahl der vorangegangenen Salvage-Therapien bei Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (0 vs. 1 vs. ≥ 2) r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen) r/r-Status, sofern adäquate Daten zum Rückfall verfügbar sind, bei Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene alloHSZT (primär refraktär oder eine vorangegangene Remission vs. ≥ 2 vorangegangene Remissionen) Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) ($< 50\%$ vs. $\geq 50\%$) Thrombozyten zu Studienbeginn (Auswertung durch Zentrallabor) (< 50.000 pro μl vs. 50.000 bis 100.000 pro μl vs. > 100.000 pro μl) Beabsichtigte SOC-Salvage-Chemotherapie CD20-Status (positiv vs. negativ) CD22-Status (positiv vs. negativ) Region (USA vs. Europa vs. andere Regionen weltweit). Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressionsmodell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion $< 0,10$ wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-13 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patientinnen und Patienten: N = 405 Blinatumomab: N = 271 SOC-Salvage-Chemotherapie: N = 134 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 376 Blinatumomab: N = 267 SOC-Salvage-Chemotherapie: N = 109 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben berücksichtigt wurden (FAS): N = 405 Blinatumomab: N = 271 SOC-Salvage-Chemotherapie: N = 134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Blinatumomab: Unerwünschte Ereignisse: n = 0 (0 %) Patientenwunsch abzubrechen: n = 1 (0,4 %) Tod: n = 2 (0,7 %) Protokollspezifische Kriterien: n = 1 (0,4 %) SOC-Salvage-Chemotherapie: Unerwünschte Ereignisse: n = 2 (1,5 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenwunsch abzubrechen: n = 22 (16,4 %) Tod: n = 1 (0,7 %) Protokollspezifische Kriterien: n = 0 (0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patientinnen und Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie dauerte vom 03.01.2014 (Registrierung der ersten Patientin / des ersten Patienten) bis zum 04.01.2016 an. Die Studie beinhaltete eine maximal 3-wöchige Screeningphase, eine Behandlungsphase mit einer von der Anzahl der Therapiezyklen abhängigen Dauer, eine Sicherheitsnachbeobachtung 30 ($\pm$ 3) Tage nach der letzten Dosierung sowie eine Langzeit-Nachbeobachtungsphase, während der der Erkrankungsstatus der Patientinnen und Patienten alle 3 Monate ($\pm$ 2 Wochen) via Klinikbesuch oder Telefonkontakt überprüft wurde. Die Langzeit-Nachbeobachtungsphase sollte enden, wenn wenigstens 300 Todesfälle aufgetreten waren oder 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten bei 300 bis 329 angegebenen Todesfällen oder 300 Todesfälle angegeben waren und die langfristige Sicherheitsnachbeobachtung über 12 Monate nach der Randomisierung der letzten Patientin / des letzten Patienten andauerte.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Zwischenanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 248 (75 %) von 330 Todesfällen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben mit $p = 0,011$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p = 0,0183$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte nach Empfehlung des DMC am 28.01.2016. Der finale Datenschnitt erfolgte am 14.03.2027
a: nach CONSORT 2010.		

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

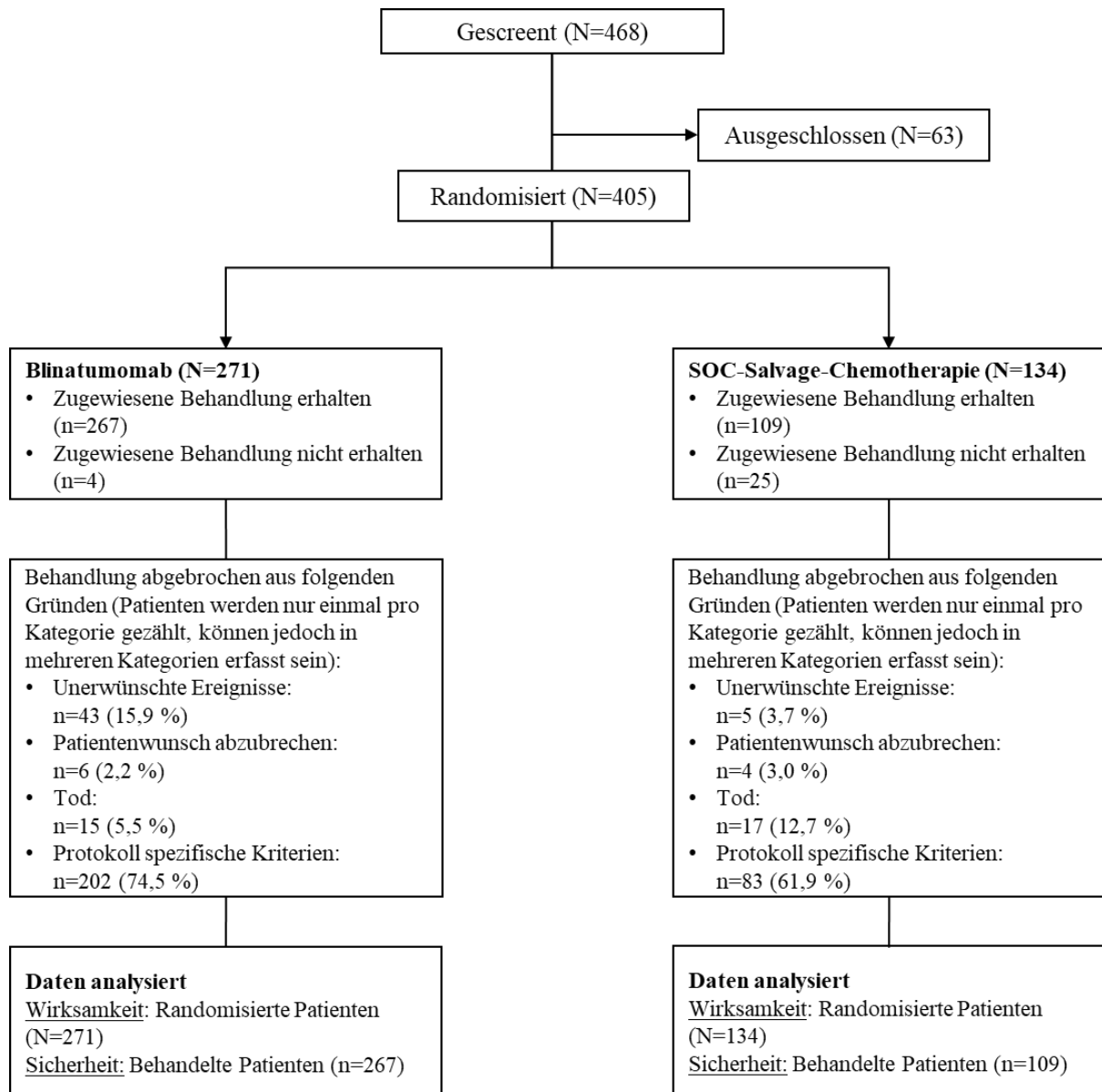


Abbildung 4-13: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie TOWER (00103311)

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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TOWER (00103311)

Studie: TOWER (00103311)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report for Study 00103311 Data on File: Clinical Study Report, 00103311 (Amgen 2016)	A
Protocol 00103311 – A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Data on File: Protokoll 00103311 vom 09.09.2015 (Amgen 2015)	B

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

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Zuteilung der Randomisierungsnummern wurde durch ein zentrales unabhängiges interaktives sprachbasiertes Dialogsystem (IVRS) durchgeführt.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von Patienten

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da die Darstellung der Ergebnisse nicht unterlassen worden ist, nicht mehr oder weniger detailliert, und nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene ist als niedrig eingestuft. Die Studie TOWER (00103311) entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein herausragendes Therapieziel. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor, da grundlegende Kriterien wie adäquate Randomisierungsmethoden erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das Full Analysis Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesamtüberleben, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das Full-Analysis-Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lostto-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts EFS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Komplette Remission (CR / CRh / CRi)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Für die Auswertung wurde das Full Analysis Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts komplette Remission (CR / CRh / CRi).

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Minimale Resterkrankung (MRD) Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das Full Analysis Set (FAS) berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/-in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission innerhalb von 2 Behandlungszyklen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität (Symptome)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 und ALLSS-Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. des Gesamtscores aus ALLSS hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Morbidität (Symptome).

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Morbidität (Symptome) durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/-in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 bzw. der Gesamtscores aus ALLSS umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30- und ALLSS-Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Morbidität (Symptome) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das EORTC QLQ-C30 Analyse-Set berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten im FAS ein, die randomisiert wurden, die Baseline-Werte und mindestens eine post-Baseline-Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 hatten. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Lebensqualität.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Lebensqualität durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/-in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten (FAS) mit vorhandenen Baseline-Werten und mindestens einer vorhandenen post-baseline Erkrankungsbeurteilung jeglicher Skalen aus EORTC QLQ-C30 umfasste, aufgenommen wurden. Zudem lagen die Rücklaufquoten für alle Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen in beiden Behandlungsarmen überwiegend über 70 % innerhalb der ersten 2 Behandlungszyklen. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine offene Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) berücksichtigt. Dies schließt alle randomisierten Patienten ein, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden. Laut Studienunterlagen sind Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der sicherheitsrelevanten Endpunkte.

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses der sicherheitsrelevanten Endpunkte durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/-in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da laut Studienunterlagen Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patientinnen und -Patienten so detailliert beschrieben sind, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

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

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 A

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