

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Blinatumomab (BLINCYTO®)

Amgen GmbH

Modul 4 F

*Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit einer
Philadelphia-Chromosom-negativen, CD19-positiven
B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie mit Status einer
minimalen Resterkrankung im Rahmen der
Konsolidierungstherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Metaanalysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	78
4.3.1.3.2 Rezidivfreies Überleben (RFS) – RCT.....	87
4.3.1.3.3 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	95

4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.3.4.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT	121
4.3.1.3.4.2	Subgruppenanalysen zu RFS – RCT	121
4.3.1.3.4.3	Subgruppenanalysen zu sicherheitsrelevanten Endpunkten – RCT	122
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	122
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	122
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	123
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	123
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	124
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	124
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	127
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	129
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	130
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	130
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	135
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	135
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	135
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	136
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	142
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	142
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	142
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	142
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	143
4.6	Referenzliste.....	145
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		149
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		153
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		155
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		157

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	195
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	219
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 F	233

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab der Studie E1910	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie E1910 zu Baseline.....	32
Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab in der Studie E1910	34
Tabelle 4-5: Erfassung von Expedited UE in der Studie E1910	37
Tabelle 4-6: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenvariablen.....	42
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studie E1910	55
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen der Studie E1910.....	57
Tabelle 4-14: Im Dossier dargestellte Analyse-Sets der Studie E1910	59
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie E1910.....	61
Tabelle 4-16: Zeit bis zur Zensurierung für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS der Studie E1910	67
Tabelle 4-17: Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte der Studie E1910.....	67
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im GMALL-Register.....	74
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie E1910	82
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910	82
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	83

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Kaplan-Meier (KM)-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	84
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten	85
Tabelle 4-26: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten.....	86
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts RFS in der Studie E1910	87
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt RFS der Studie E1910	89
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	90
Tabelle 4-30: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten.....	90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Einzelkomponenten des Endpunkts RFS der Studie E1910.....	91
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten	92
Tabelle 4-33: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt RFS aus der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten	93
Tabelle 4-34: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Studie E1910	95
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in der Studie E1910	97
Tabelle 4-36: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten.....	98
Tabelle 4-37: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach schwerstem CTCAE Grad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	99
Tabelle 4-38: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	103
Tabelle 4-40: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad – MRD-negative Patientinnen und Patienten	108
Tabelle 4-42: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse –MRD-negative Patientinnen und Patienten	109

Tabelle 4-43: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-negative Patientinnen und Patienten	110
Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	114
Tabelle 4-45: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (E1910).....	116
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse aus RCT (E1910) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	124
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	125
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	125
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	129
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	130
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-55: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	134
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910	137
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	142
Tabelle 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie E1910.....	195
Tabelle 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie E1910	220

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910	70
Abbildung 4-3: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3 Analysis Set)	85
Abbildung 4-4: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	87
Abbildung 4-5: KM-Kurven für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3 Analysis Set)	92
Abbildung 4-6: KM-Kurven für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)	94
Abbildung 4-7: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie E1910	218

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson-Leukämie-Gen
ACRIN	American College of Radiology Imaging Network
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immune deficiency syndrome)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
B-ALL	B-Zell ALL
BCR	Breakpoint cluster region
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)
CAEPR	Comprehensive adverse event and potential risks
CBC	Complete blood count
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CNS	Central nervous system involvement category-2
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (complete remission)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (complete remission with incomplete hematological recovery)

Abkürzung	Bedeutung
CRS	Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine releasing syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events)
CTD	Common technical document
CTEP-AERS	Cancer Therapy Evaluation Program – Adverse Event Reporting System
CTIS	Clinical Trials Information System
CTSU	Cancer trials support unit
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMBC	Data Management and Biostatistics Core
DSMC	Data safety monitoring committee
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
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	U.S. Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
HR/IR	High risk / intermediate risk
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
IE	Internationale Einheit
IGH	Immunoglobulin heavy chain
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.m.	Intramuskulär
i.t.	Intrathekal
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LIB20	Linear 20 % inefficacy boundaries
LR	Niedrigrisiko (low risk)
LTRL	Leukemia Translational Research Laboratory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMRM	Gemischte Modelle für wiederholte Messwerte (mixed effect model repeat measurement)
MRD	Minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTC	Mixed treatment comparison

Abkürzung	Bedeutung
MUGA	Radionuklid-Bildgebung (multiple-gated-acquisition)
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit beobachteten Daten oder Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis oder Anzahl Patientinnen und Patienten unter Risiko
N	Anzahl oder Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten in der Analyse oder Anzahl Patientinnen und Patienten in der Risiko-Population
NA	Not applicable
n. b.	Nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NCTN	National Clinical Trials Network
n. z.	Nicht zutreffend
O-F	O'Brien-Fleming
OPEN	Oncology patients enrollment network
OR	Odds Ratio
P2MS	Post 2 cycles MRD negative Analysis Set
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
Ph-	Philadelphia-Chromosom negativ
p. o.	Peroral (per os)
POMP	6-Mercaptopurin + Vincristin + Methotrexat + Prednison
PPAS	Per Protocol Analysis Set
PRS	Patient registration system
PT	Preferred term
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RFS	Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival)
RR	Relatives Risiko (risk ratio)
SAP	Statistischer Analyse-Plan (statistical analysis plan)
SAS	Safety Analysis Set
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (standard deviation)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
SPEER	Specific protocol exceptions to expedited reporting
STE	Surrogate threshold effects
Step 3-SAS	Step 3 Safety Analysis Set
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events)
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
UKALL	Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia
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
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-), Cluster of Differentiation 19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie (*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 und Sicherheit (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 F zur Neubewertung von Blinatumomab, aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs, wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt. Die ZVT ist eine Chemotherapie (unter Auswahl von Cortikosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien wie z. B. Cyclophosphamid, Antimetaboliten wie Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Cytarabin, Vinka-Alkaloiden und Analoga wie z. B. Vincristin oder Vindesin, Topoisomerase-Inhibitoren wie Etoposid, Anthrazyklinen wie z. B. Doxorubicin, Daunorubicin oder Idarubicin sowie anderen Zytostatika wie z. B. Asparaginase oder Pegaspargase) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 F). Mit der Zulassungsstudie E1910 liegt eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie vor.

Im Jahr 2025 erfolgte bereits eine Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer: 2025-03-01-D-1179). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss in diesem Verfahren einen beträchtlichen Zusatznutzen für Blinatumomab (1).

Datenquellen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein zur Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit

einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie E1910. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit berücksichtigt.

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) zulassungsbegründende Studie E1910 wurde keine weitere Studie als relevant für die oben genannte Fragestellung identifiziert.

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Mortalität

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung (2). Die Langzeitüberlebensrate liegt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 55 Jahren bei etwa 60 % bis 70 % (2). Rezidive treten in der Regel bis zu 5 Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, sodass eine Heilung angenommen werden kann. Der Therapieanspruch mit Blinatumomab ist kurativ (2, 3).

In der Studie E1910 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 79,1 % und liegt damit deutlich über der entsprechenden Rate unter Behandlung mit einer Chemotherapie (58,3 %). Somit ist anzunehmen, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten als geheilt betrachtet werden kann. Das Risiko zu versterben konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (Hazard Ratio [HR]: 0,47; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,30; 0,74]; $p < 0,001$). Während des Beobachtungszeitraumes der Studie E1910 verstarben im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 30 von 152 Patientinnen und Patienten (19,7 %), und mit 53 von 134 Patientinnen und Patienten (39,6 %) annähernd doppelt so viele im Chemotherapiearm. Diese Ergebnisse konnten in Analyse von MRD-

negativen Patientinnen und Patienten bestätigt werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; $p = 0,001$).

Fazit zur Mortalität

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie als Konsolidierung führt zu einer wesentlichen und bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf. Spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2). Somit zeigt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate für diese Patientinnen und Patienten. Damit besteht ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das Gesamtüberleben.

Morbidität

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

Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; $p = 0,003$). Die 5-Jahres-RFS-Rate der Patientinnen und Patienten betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 75,6 % gegenüber 57,2 % unter Chemotherapie allein. Rezidive traten unter Blinatumomab + Chemotherapie bei 36 von 152 Patientinnen und Patienten (23,7 %) auf. Unter Chemotherapie allein erlitten 56 von 134 Patientinnen und Patienten (41,8 %) ein Rezidiv bzw. verstarben. Vergleichbare Ergebnisse werden auch in der Analyse von MRD-negativen Patientinnen und Patienten (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88]; $p = 0,006$) gezeigt.

Fazit zur Morbidität

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer deutlichen Verbesserung der rezidivfreien Überlebenszeit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL. Die in dieser Indikation als relevant erachtete Zeitspanne des RFS von 5 Jahren nach erreichter Remission, um bei Patientinnen und Patienten von einer erfolgreichen **Heilung** auszugehen, wird bei einer Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie signifikant häufiger erreicht als mit Chemotherapie allein. Dies bedeutet eine wesentliche Verbesserung des primären Therapieziels durch die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit die Chance auf Heilung zu erhöhen. Es zeigt sich zusammenfassend für diese gleichgerichteten Effekte ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das RFS in der Nutzenkategorie Morbidität.

Sicherheit

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

Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapiearm mehr als doppelt so lang (Tabelle 4-17). 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 Zytokinfreisetzungs-Syndrom (cytokine releasing syndrome, CRS) (mit Symptomen wie Fieber, Asthenie, Kopfschmerzen, Hypotonie) antizipiert und gut behandelt werden. Nach Unterbrechung von Blinatumomab klingen durch die sehr kurze Halbwertszeit des Arzneimittels (ca. 2 Stunden) unerwünschte Wirkungen nach Absetzen in der Regel rasch ab (4, 5).

Fazit zur Sicherheit

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

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 + Chemotherapie 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 E1910

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Mortalität		
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	Erheblicher Zusatznutzen
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76]; 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	
Morbidität		
RFS		Beträchtlicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; 0,003 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; 0,006 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 77,0 [67,8; 83,8] vs. 60,5 [50,1; 69,4]	
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
MRD-negative Patientinnen und Patienten		
Die Analysen der Mortalität und des RFS für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem Step 3 Analysis Set und für MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem FAS. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem Step 3-SAS und dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Tabelle 4-14 beschrieben.		
a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein).		
Quelle: (6)		

Bei einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit (2). Die verlorenen Lebensjahre werden in Deutschland bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (7). Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt

sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (8). Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (8). Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen.

Mit Blinatumomab als Konsolidierung ist es möglich, Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2), sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht. Der G-BA hat die Bedeutung von Blinatumomab in dieser Indikation mit einem **beträchtlichen** Zusatznutzen im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (1).

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

- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung
- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate): 79,1 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 58,3 % unter Chemotherapie allein; mit einer Reduktion des Sterberisikos um 53 %
- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des RFS (5-Jahres-RFS-Rate: 75,6 % vs. 57,2 %); das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der Studie E1910 sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie einem bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

4.2 Methodik

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

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

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von neu diagnostizierten Erwachsenen mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (*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 und sicherheitsrelevanter Endpunkte (*Endpunkte*).

Im vorliegenden Modul 4 F zur Neubewertung von Blinatumomab, aufgrund der Überschreitung der Umsatzschwelle für Orphan Drugs, wird der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dargestellt. Die ZVT ist eine Chemotherapie (unter Auswahl von Kortikosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien wie z. B. Cyclophosphamid, Antimetaboliten wie Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Cytarabin, Vinka-Alkaloiden und Analoga wie z. B. Vincristin oder Vindesin, Topoisomerase-Inhibitoren wie Etoposid, Anthrazyklinen wie z. B. Doxorubicin, Daunorubicin oder Idarubicin sowie anderen Zytostatika wie z. B. Asparaginase oder Pegaspargase) (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3 F). Mit der Zulassungsstudie E1910 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 neu diagnostizierten Erwachsenen mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (4).

Intervention

Erwachsene mit neu diagnostizierter B-Zell-Vorläufer-ALL sollten 1 bis 4 Behandlungszyklen erhalten, die jeweils eine Dauerinfusion über 28 Tage umfassen. Alle Behandlungszyklen werden durch ein 14-tägiges behandlungsfreies Intervall getrennt (4).

Die empfohlene tägliche Dosis Blinatumomab beträgt in der Konsolidierungstherapie bei Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr an den Tagen 1 bis 28 eines jeden Zyklus eine Festdosis von 28 µg/Tag (4). Bei Erwachsenen mit einem geringeren Körpergewicht als 45 kg erfolgt die Dosis Körperoberfläche (KOF)-basiert: An den Tagen 1 bis 28 eines jeden Zyklus beträgt die Dosis 15 µg/m²/Tag, wobei 28 µg/m²/Tag nicht überschritten werden dürfen (4).

Vergleichstherapie (ZVT)

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

- Blinatumomab
- oder
- Chemotherapie (unter Auswahl von Kortikosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien wie z. B. Cyclophosphamid, Antimetaboliten wie Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Cytarabin, Vinka-Alkaloiden und Analoga wie z. B. Vincristin oder Vindesin, Topoisomerase-Inhibitoren wie Etoposid,

Anthrazyklinen wie z. B. Doxorubicin, Daunorubicin oder Idarubicin sowie anderen Zytostatika wie z. B. Asparaginase oder Pegaspargase)

Für das vorliegende Dossier wird eine Chemotherapie als ZVT herangezogen.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität:
 - RFS
- 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.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Neu diagnostizierte Erwachsene mit Ph-CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	A1	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (4)
Intervention	E2	Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie 15 µg/m ² /Tag bzw. 28 µg/Tag ^a	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (4)
Vergleichstherapie	E3	Blinatumomab oder Chemotherapie ^b	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT
Endpunkte	E4	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	A4	Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimension gemäß Vorgaben § 5 Abs. 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 Studie ohne verfügbare Ergebnisse • Fallserie, tierexperimentelle oder retrospektive Studie	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (9)
Publikationstyp	E6	Vollpublikation (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), die den Kriterien des CONSORT-Statements	A6	• Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen • Übersichtsartikel oder	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
		genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält		andere Sekundärpublikation bereits publizierter Daten • Konferenz-Abstract oder -Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation	
Publikations-sprache	E7	Deutsch und / oder Englisch	A7	Publikationen in anderer Sprache	
a: Erwachsene Patientinnen und Patienten (Körpergewicht von ≥ 45 kg) werden mit 28 µg Blinatumomab pro Tag dosiert (4). b: Unter Auswahl von Kortikosteroiden wie Dexamethason oder Prednison, alkylierenden Agentien wie z. B. Cyclophosphamid, Antimetaboliten wie Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Cytarabin, Vinka-Alkaloiden und Analoga wie z. B. Vincristin oder Vindesin, Topoisomerase-Inhibitoren wie Etoposid, Anthrazyklinen wie z. B. Doxorubicin, Daunorubicin oder Idarubicin sowie anderen Zytostatika wie z. B. Asparaginase) oder Pegaspargase.					

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 4.2.3.3) 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 in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Die Suchen wurden entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) am 17.03.2026 durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln und mit angepassten Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche über das Clinical Data Suchportal der 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.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Für die Studie E1910, liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem SAP, dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor.

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu der Studie E1910 (NCT02003222) wurde am 20.03.2026 auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) durchgeführt.

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

- Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397
- Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289
- Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201
- Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610
- Vorgangsnummer 2021-08-01-D-703
- Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1177

Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1178 Ergebnisse hierzu sind ebenfalls in dem 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 E1910 aus dem Studienprotokoll, SAP und CSR extrahiert und diese hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials bewertet.

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des 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 (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checklisten für die Studie E1910 sind in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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.

an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

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

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation der Studie E1910 wird anhand der folgenden Populationscharakteristika beschrieben (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie E1910 zu Baseline

Charakteristika	Ausprägungen in Studie E1910
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	• Männlich • Weiblich • Unbekannt
Ethnie 1	• Hispanisch oder Latino • Nicht hispanisch oder Latino • Andere • Unbekannt
Ethnie 2	• Indigene Bevölkerung Amerikas einschließlich Alaskas • Asiatisch • Schwarz / afroamerikanisch • Indigene Bevölkerung Hawaiis einschließlich weiterer pazifischer Inseln • Weiß • Andere • Unbekannt
Alter	In Jahren
Altersgruppe 1	• < 55 Jahre • ≥ 55 Jahre • Unbekannt
Altersgruppe 2	• ≥ 18 und < 35 Jahre

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

Charakteristika	Ausprägungen in Studie E1910
b: Prozentwert bezieht sich auf den Anteil der hämatopoetischen Zellen im Knochenmark.	
c: Prozentwert bezieht sich auf den Blastenanteil im Knochenmark.	
d: Eine vorherige Operation bezieht sich auf eine frühere Krebsbehandlung mit therapeutischer Absicht.	

Die Charakterisierung der Population der Studie E1910 ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Analysepopulation

Die Studie E1910 unterscheidet 2 Behandlungsgruppen in Abhängigkeit ihres MRD-Status: MRD-negative und MRD-positive Patientinnen und Patienten. Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle zur Konsolidierungstherapie randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ waren. Zum Safety Analysis Set (SAS) zählten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

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

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

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie E1910
Mortalität	Gesamtüberleben
Morbidität	RFS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nicht erhoben
Sicherheit	Sicherheitsrelevante Endpunkte

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 (11).

Operationalisierung

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

Validität

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

Morbidität**Patientenrelevanz**

Zur Darstellung der Morbidität wird der Endpunkt RFS herangezogen. In Übereinstimmung mit vorherigen Bewertungen des G-BA werden Rezidive als patientenrelevante Ereignisse eingestuft, sofern ein potenziell kurativer Therapieansatz mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt (12-15). Das Therapieziel der Intervention mit Blinatumomab in Studie E1910 war kurativ, folglich sind Rezidive mit dem Scheitern des Versuchs der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gleichzusetzen.

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

Operationalisierung

Der Endpunkt RFS wurde in der Studie E1910 als sekundärer Endpunkt untersucht. RFS war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Ein Rezidiv nach Erreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (complete remission with incomplete hematological recovery, CRi) war folgendermaßen definiert:

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

Eine CR war definiert als:

- Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und

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

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

Validität

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

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und sind gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (9, 11).

Operationalisierung

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

Es wurden alle UE der CTCAE Grade ≥ 3 erfasst. Zusätzlich wurden UE mit CTCAE Grad 1 und Grad 2 für folgende Ereignisse erfasst: Anämie, Diarrhö, erniedrigte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, CRS, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tremor, pulmonales

Ödem, Kopfschmerzen, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Pneumonitis, Sepsis, Tumorlyse-syndrom, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, thromboembolisches Ereignis, akute Nierenschädigung, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter-bedingte Infektionen. Für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden nur UE der CTCAE Grade 4 und 5 erfasst.

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

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

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

Tabelle 4-5: Erfassung von Expedited UE in der Studie E1910

Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie	Arm D: Chemotherapie
• SUE CTCAE Grad ≥ 1 mit Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • SUE CTCAE Grad ≥ 3 ohne nachfolgende Hospitalisierung ≥ 24 Stunden • Infektionen mit CTCAE Grad ≥ 3 (Sepsis, Bakteriämie, Infektionen in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt oder Katheter) unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation • Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft • Jedes in der SPEER gelistete UE, das die SUE-Kriterien erfüllt und den in der SPEER definierten Schweregrad überschreitet (siehe Studienprotokoll)	• Unerwartete^a SUE CTCAE Grad 4 mit kausalem Zusammenhang mit den Chemotherapie-Komponenten • UE CTCAE Grad 5 unabhängig des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe

Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie	Arm D: Chemotherapie
a: Ein unerwartetes SUE ist definiert als ein SUE, dessen Art und Schweregrad nicht in der Investigators Brochure, der Packungsbeilage oder dem Prüfplan aufgeführt ist.	

Validität

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-17). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-5).

4.2.5.3 Metaanalysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

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

⁶ 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>.

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 4.2.5.5).

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da es sich um eine identifizierte RCT handelt (6). 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

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.

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 wurden in der Studie E1910 Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zur Bewertung der potenziellen Auswirkungen der Transplantation auf den primären Vergleich innerhalb der Endpunkte Gesamtüberleben und RFS wurden a priori definierte Sensitivitätsanalysen MRD-negativer Patientinnen und Patienten mit Zensurierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT unter Verwendung des FAS durchgeführt und in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers dargestellt.

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

- Analysen unter Verwendung des Per Protocol Analyse Sets
- Analysen anhand eines Proportionale Hazard-Modells mit zusätzlichen Kovariate „Erhalt einer alloHSZT“ unter Verwendung des FAS sowie des Per-Protocol-Analyse Sets
- Analysen mit Zensurierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT oder des Beginns einer nicht protokollkonformen systemischen antineoplastischen Therapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat unter Verwendung des FAS
- Analysen anhand restricted mean survival time unter Verwendung des FAS

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (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 4.3.1.3.4).

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
- Abstammung
- Ethnie
- Region

Des Weiteren als Maß der Krankheitsschwere:

- CD20-Status
- Rituximab
- alloHSZT
- MRD vor Behandlungsbeginn

Die Aufteilung in die Subgruppenkategorien erfolgt dabei, falls möglich und sinnvoll, gemäß Präspezifizierung im SAP (vgl. Tabelle 4-6). 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 4-6: Präspezifizierte und für die Nutzenbewertung herangezogenen Subgruppenvariablen

Subgruppenvariablen	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter 1	< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre
Alter 2	≥ 18 Jahre - < 35 Jahre vs. ≥ 35 Jahre - < 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich vs. weiblich
Abstammung	Hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Ethnie	Weiß vs. andere ^a
Region	USA vs. restliche Welt ^b
CD20-Status	Positiv vs. negativ
Rituximab-Verwendung	Ja vs. nein
MRD vor Behandlungsbeginn	Positiv vs. negativ ^b
alloHSZT	Ja vs. nein
a: Im SAP war eine datenabhängige Einteilung präspezifiziert.	
b: Kategorisierung nicht präspezifiziert	

Für die Berechnung der Subgruppenanalysen wird der Kategorisierung des SAP oder des CSR gefolgt. Ausnahmen stellen die Subgruppen Ethnie, Region und MRD vor Behandlungsbeginn dar.

Gemäß SAP war die Einteilung so geplant, dass Ethnien mit einem Anteil von weniger als 5 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einer Subgruppenkategorie zusammengefasst werden. Damit ergeben sich die beiden Subgruppenkategorien Weiß (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: Weiß) und andere (Patientinnen und Patienten mit Charakteristik: andere, asiatisch, afrikanisch / afroamerikanisch, indianische oder aus Alaska abstammende Bevölkerungsgruppen, Hawaiianer / andere Pazifik-Insulaner).

Die Subgruppenanalysen nach Region wurden post-hoc durchgeführt. Die Einteilung wurde analog zu der Subgruppe nach Ethnie so durchgeführt, dass Länder mit einem Anteil von weniger als 5 % aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu einer Subgruppenkategorie zusammengefasst werden. Entsprechend erfolgt die Einteilung USA vs. restliche Welt.

Die Subgruppenanalysen nach MRD vor Behandlungsbeginn wurden post-hoc durchgeführt, um den Einfluss des MRD-Status von eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab einschätzen zu können. Entsprechend erfolgt die Einteilung positiv vs. negativ.

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 Systemorganklasse (system organ class, SOC) und preferred term (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 unstratifizierten Cox Models mit den Variablen der jeweiligen Subgruppe und Behandlung berechnet. Sofern eine potenziell bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen ab einem p-Wert von $< 0,05$ vorliegt, wird diese Subgruppenanalyse auf ihre Relevanz für die Gesamtaussage geprüft.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur 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 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).

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.

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

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.*

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.

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.

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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
E1910 (NCT02003222)	ja	nein	laufend	10 Jahre Primärer Datenschnitt: 23.06.2023	Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gemäß UKALL12 / ECOG2993-Protokoll, Chemotherapie gemäß UKALL12 / ECOG2993-Protokoll
AALL1331 (NCT02101853)	ja	nein	laufend	10 Jahre Datenschnitte: 30.09.2020 ^a 31.12.2020 ^b 31.12.2022	HR- / IR-Population: Blinatumomab, Chemotherapie LR-Population: Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
Golden Gate (NCT04994717)	nein	ja	laufend	Bis zu 5 Jahre	Blinatumomab + Chemotherapie, Chemotherapie
Im Rahmen des CTD wurden zudem die einarmige Phase-II-Studie MT103-202 (NCT00560794) sowie die einarmige Phase-II-Studie MT103-203 (NCT01207388) zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit eingereicht. Beide Studien sind bereits in einem Verfahren zu Blinatumomab (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) bewertet worden. Auf eine erneute Darstellung wird mit Verweis auf das vorangegangene Verfahren verzichtet (16). a: Primärer Datenschnitt der HR- / IR-Population b: Primärer Datenschnitt der LR-Population					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 4-7 repräsentiert den Stand vom 17.03.2026.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
AALL1331 (NCT02101853)	Die Studienpopulation entspricht nicht zu einem ausreichenden / aussagekräftigen Anteil der bewertungsrelevanten Population (E1 nicht erfüllt)
Golden Gate (NCT04994717)	Die Studie ist laufend, es liegen keine Daten vor (E6 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.

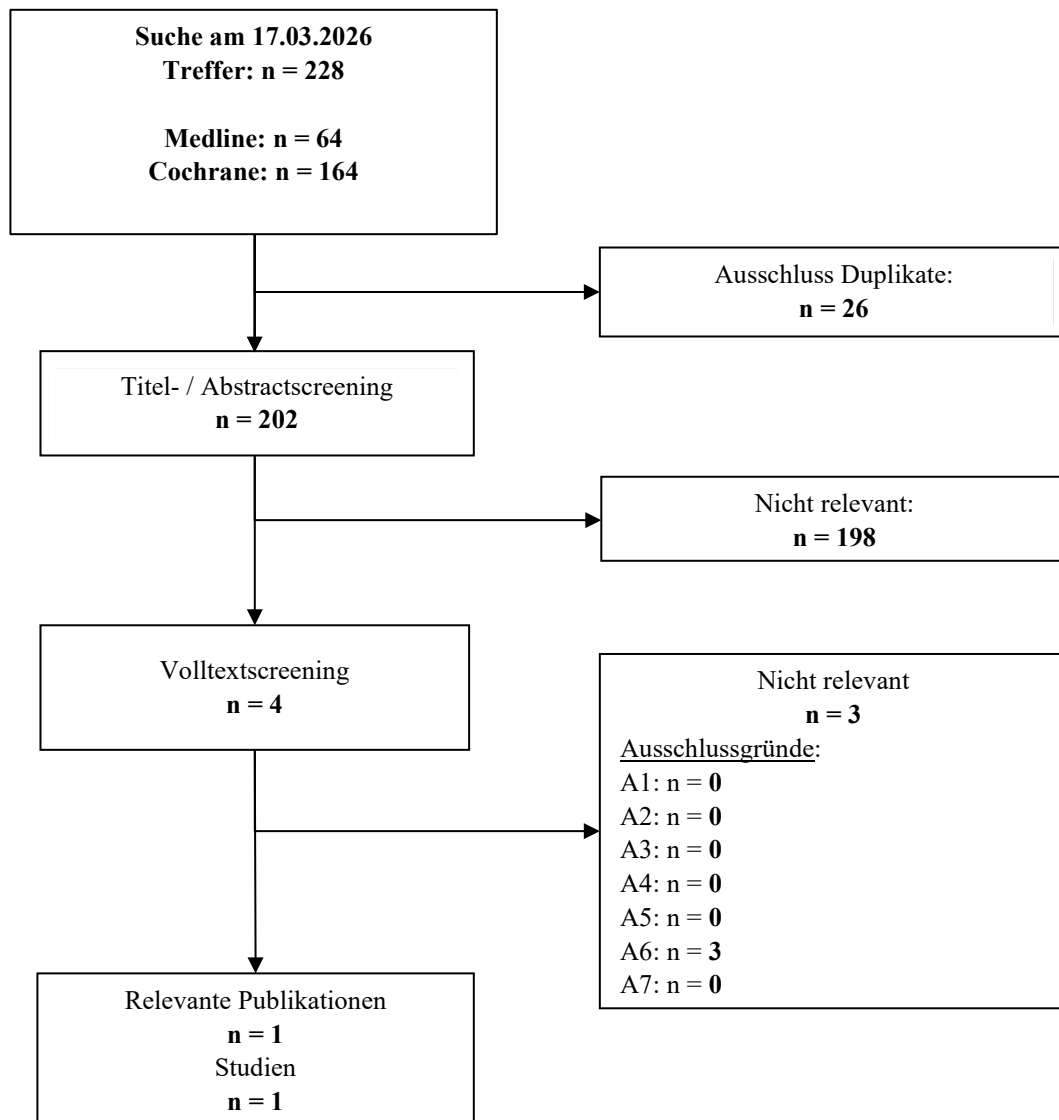


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 neu diagnostizierte Erwachsene mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL (Abschnitt 4.2.2) wurde ein Treffer als relevant identifiziert, der der Studie E1910 zuzuordnen ist (17).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) 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 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters / der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
E1910 (NCT02003222)	clinicaltrials.gov (18)	Ja	Ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister / in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.				

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 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 4-9 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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja / nein)
E1910	Dossier, Modul 4 F Vorgangsnummer 2025-03-01-D-1179 (19) G-BA-Nutzenbewertung: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden (20) Beschluss des G-BA (1) Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (15)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 4-10 zu der Suche auf der Internetseite des G-BA geben den Stand vom 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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienberichte (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja / nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
E1910 (NCT02003222)	ja	nein	ja	ja (6)	ja (18)	ja (1, 15, 17, 19, 20)
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 4-12: Charakterisierung der Studie E1910

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
E1910	Randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL	Step 0: Vorregistrierung Step 1: Arm A Induktionstherapie (N = 488) Step 2: Arm B Intensivierungstherapie (N = 333) Step 3: Arm C Konsolidierungstherapie – Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie (N = 152) Arm D Konsolidierungstherapie – Chemotherapie (N = 134)	Behandlung: Induktionstherapie 2 Zyklen (28 und 42 Tage) Intensivierungstherapie 1 Zyklus (28 Tage) Konsolidierungstherapie Arm C 8 Zyklen (4 x 28 und 4 x 42 Tage) Konsolidierungstherapie Arm D 4 Zyklen (3 x 28 und 1 x 42 Tage)	USA, Kanada, Israel 05/2014- laufend ^a	Primärer Endpunkt: • Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Sicherheitsrelevante Endpunkte

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer / Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Step 4: Arm E Erhaltungstherapie (N = 151)	Erhaltungstherapie Bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungstherapie Sicherheits-Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Studienmedikation Langzeit-Nachbeobachtung: 10 Jahre nach Behandlungsbeginn Datenschnitt: 23.06.2023		
a: Patientinnen und Patienten werden bis zu 10 Jahren ab Studienbeginn hinsichtlich Überlebens und Auftreten von Rezidiven nachbeobachtet. Quelle: (6)						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen der Studie E1910

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

Studie E1910	Intervention
	Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28, gefolgt von 14 Tagen behandlungsfreiem Intervall <u>Konsolidierungszyklus 1 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Pegaspargase: 2.000 IE/m² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 5 (keine Verabreichung an Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 2 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 3 (42 Tage)</u> Daunorubicin: 25 mg/m² i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Vincristin: 1,4 mg/m² (≤ 2 mg) i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Dexamethason: 10 mg/m² (≤ 20 mg) p.o. Tag 1 bis 7 und Tag 15 bis 21 (nur Tag 1 bis 7, für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 2 (+/- 1 Tag) Cyclophosphamid: 650 mg/m² i.v. Tag 29 Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 30 bis 33 und Tag 37 bis 40 6-Mercaptopurin: 60 mg/m² p.o. Tag 29 bis 42 Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 8 <u>Blinatumomab-Zyklus 3 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28 <u>Konsolidierungszyklus 4 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) <u>Konsolidierungszyklus 1 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Pegaspargase: 2.000 IE/m² (≤ 1 Ampulle oder 3.750 IE) i.v. oder i.m. Tag 5 (keine Verabreichung an Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 2 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag) Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 5 <u>Konsolidierungszyklus 3 (42 Tage)</u> Daunorubicin: 25 mg/m² i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Vincristin: 1,4 mg/m² (≤ 2 mg) i.v. Tag 1, 8, 15 und 22 Dexamethason: 10 mg/m² (≤ 20 mg) p.o. Tag 1-7 und Tag 15 bis 21 (nur Tag 1 bis 7 für Patientinnen und Patienten ≥ 55 Jahre) Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 2 (+/- 1 Tag) Cyclophosphamid: 650 mg/m² i.v. Tag 29 Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 30 bis 33 und Tag 37 bis 40 6-Mercaptopurin: 60 mg/m² p.o. Tag 29 bis 42 Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m² i.v. Tag 8 <u>Konsolidierungszyklus 4 (28 Tage)</u> Cytarabin: 75 mg/m² i.v. oder s.c. Tag 1 bis 5 Etoposid: 100 mg/m² i.v. Tag 1 bis 5 Methotrexat: 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 1 Tag)

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

Studie E1910	Intervention	
	Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m ² i.v. Tag 5	Rituximab (optional bei CD20+): 375 mg/m ² i.v. Tag 5
	<u>Blinatumomab-Zyklus 4 (28 Tage)</u> Blinatumomab: 28 µg Tag 1 bis 28	
Step 4	Erhaltungstherapie Verabreichung bis 2,5 Jahre nach Start der Intensivierungstherapie Vincristin: 1,4 mg/m ² (≤ 2 mg) i.v. Tag 1 (alle 3 Monate mit Prednison) Prednison: 60 mg/m ² p.o. Tag 1-5, alle 3 Monate Methotrexat: 20 mg/m ² p.o. oder i.v. einmal pro Woche 6-Mercaptopurin 75 mg/m ² /Tag p.o., kontinuierlich Methotrexat 12,5 mg i.t. Tag 1 (+/- 3 Tage), alle 3 Monate	
Quelle: (6)		

Tabelle 4-14: Im Dossier dargestellte Analyse-Sets der Studie E1910

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

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

Analyse-Sets	Patientinnen und Patienten unter Blinatumomab + Chemotherapie			Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie			Patientinnen und Patienten Gesamt			Definition
	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	MRD+	MRD-	Summe	
Step 3-SAS	36	111	147	16	112	128	52	223	275	Umfasst alle Patientinnen und Patienten im Step 3 Analysis Set, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.
a: Bezogen auf den protokollspezifischen Grenzwert von 10^{-4} Quelle: (6)										

Die für die Nutzenbewertung dargestellten Analyse-Sets der Studie E1910 sind in Tabelle 4-14 zusammengefasst. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des Step 3 Analysis Set), welches alle in Step 3 randomisierten oder registrierten Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem MRD-Status umfasst, dargestellt. Ergänzend wird das FAS dargestellt. Dieses umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren. Für die Auswertungen zu den sicherheitsrelevanten Endpunkten wird im vorliegenden Dossier das Step 3 Safety Analysis Set (Step 3-SAS) herangezogen, welches alle Patientinnen und Patienten im Step 3 Analysis Set umfasst, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. Ergänzend werden die Ergebnisse zur Sicherheit für das SAS dargestellt. In diesem wurden alle Patientinnen und Patienten des FAS eingeschlossen, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie E1910

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Charakteristika	Blinatumomab + Chemotherapie			Chemotherapie			Gesamt (N = 286)
	MRD+ (N = 40)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 152)	MRD+ (N = 22)	MRD- (N = 112)	Gesamt (N = 134)	
Nicht erhoben	16 (40,0)	41 (36,6)	57 (37,5)	16 (72,7)	40 (35,7)	56 (41,8)	113 (39,5)
Rituximab Verwendung – n (%)							
Ja	9 (22,5)	33 (29,5)	42 (27,6)	3 (13,6)	36 (32,1)	39 (29,1)	81 (28,3)
Nein	15 (37,5)	38 (33,9)	53 (34,9)	3 (13,6)	36 (32,1)	39 (29,1)	92 (32,2)
Nicht erhoben	16 (40,0)	41 (36,6)	57 (37,5)	16 (72,7)	40 (35,7)	56 (41,8)	113 (39,5)
Absicht eine alloHSZT zu erhalten – n (%)							
Ja	20 (50,0)	36 (32,1)	56 (36,8)	15 (68,2)	35 (31,3)	50 (37,3)	106 (37,1)
Nein	20 (50,0)	76 (67,9)	96 (63,2)	7 (31,8)	77 (68,8)	84 (62,7)	180 (62,9)
Als Baseline gilt die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3. Falls keine Gabe der protokollgemäßen Behandlung in Step 3 erfolgte, gilt als Baseline die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der Randomisierung bzw. Registrierung in Step 3. Als Baseline-Werte für die Körperoberfläche sowie das Gewicht wurden die letzten dokumentierten Untersuchungen am oder vor dem Datum der Randomisierung bzw. Registrierung in Step 3 berücksichtigt. a: Eine vorherige Operation bezieht sich auf eine frühere Krebsbehandlung mit therapeutischer Absicht. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)							

Tabelle 4-16: Zeit bis zur Zensierung für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS der Studie E1910

Endpunkt Parameter	Blinatumomab + Chemotherapie (Step 3 Analysis Set) (N = 152)	Chemotherapie (Step 3 Analysis Set) (N = 134)
Gesamtüberleben – Zeit bis zur Zensierung in Jahren^{a,b}		
Median	4,5	4,5
[95 %-KI]	[4,1; 4,6]	[4,1; 4,7]
Q1; Q3	3,6; 5,6	3,6; 5,5
Min; Max	0,0; 7,7	0,3; 7,6
RFS – Zeit bis zur Zensierung in Jahren^{a,b}		
Median	4,5	4,5
[95 %-KI]	[4,1; 4,6]	[4,0; 4,6]
Q1; Q3	3,6; 5,7	3,6; 5,5
Min; Max	0,0; 7,7	0,3; 7,6
a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25. b: Zeit zur Zensierung misst die Follow-up-Zeit mit der Umkehrung des Statusindikators für Zensierung und Ereignisse. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)		

Tabelle 4-17: Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte der Studie E1910

Behandlungszyklus	Blinatumomab + Chemo- therapie Dauer in Tagen	Chemotherapie Dauer in Tagen
Step 3 – Konsolidierungstherapie		
Blinatumomab-Zyklus 1	42	n. z.
Blinatumomab-Zyklus 2	42	n. z.
Konsolidierungszyklus 1	28	28
Konsolidierungszyklus 2	28	28
Konsolidierungszyklus 3	42	42
Blinatumomab-Zyklus 3	28	n. z.
Konsolidierungszyklus 4	28	5 ^a
Blinatumomab-Zyklus 4	28	n. z.
Sicherheitsnachbeobachtung	30	30
Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte	296	133 ^a
Die Beobachtungsdauer sicherheitsrelevanter Endpunkte ergibt sich aus der Behandlungsdauer mit Beginn der Konsolidierungstherapie bis zum Erhalt der letzten Studienmedikation in Blinatumomab-Zyklus 4 (Arm D Blinatumomab + Chemotherapie) bzw. Konsolidierungszyklus 4 (Arm C Chemotherapie) gemäß Protokoll plus 30 Tage.		

Behandlungszyklus	Blinatumomab + Chemo- therapie Dauer in Tagen	Chemotherapie Dauer in Tagen
a: Für Patientinnen und Patienten, die in den Chemotherapiearm randomisiert wurden, ist Konsolidierungszyklus 4 mit 5 Tagen anstatt der im Protokoll definierten 28 Tagen einberechnet, da in den ersten 5 Tagen dieses Zyklus eine pharmakologische Therapie erfolgte. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (21)		

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS liegen Ergebnisse der Studie E1910 aus dem Datenschnitt vom 23.06.2023 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts umfasste das Step 3 Analysis Set 286 Patientinnen und Patienten, von denen 152 mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie und 134 mit Chemotherapie allein behandelt wurden. Dabei lag die Zeit bis zur Zensurierung für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS in beiden Armen bei jeweils 4,5 Jahren.

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

Die Betrachtung der protokollgemäßen Chemotherapie in beiden Studienarmen zeigt, dass diese mit jeweils 3 Zyklen zu 28 Tage (Zyklus 1, 2 und 4) und einem Zyklus zu 42 Tagen (Zyklus 3), dem gleichen Therapieregime bei gleicher Dosierung identisch ist. Auch die mediane Expositionsdauer für die einzelnen Komponenten der Chemotherapiezyklen ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (6).

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.

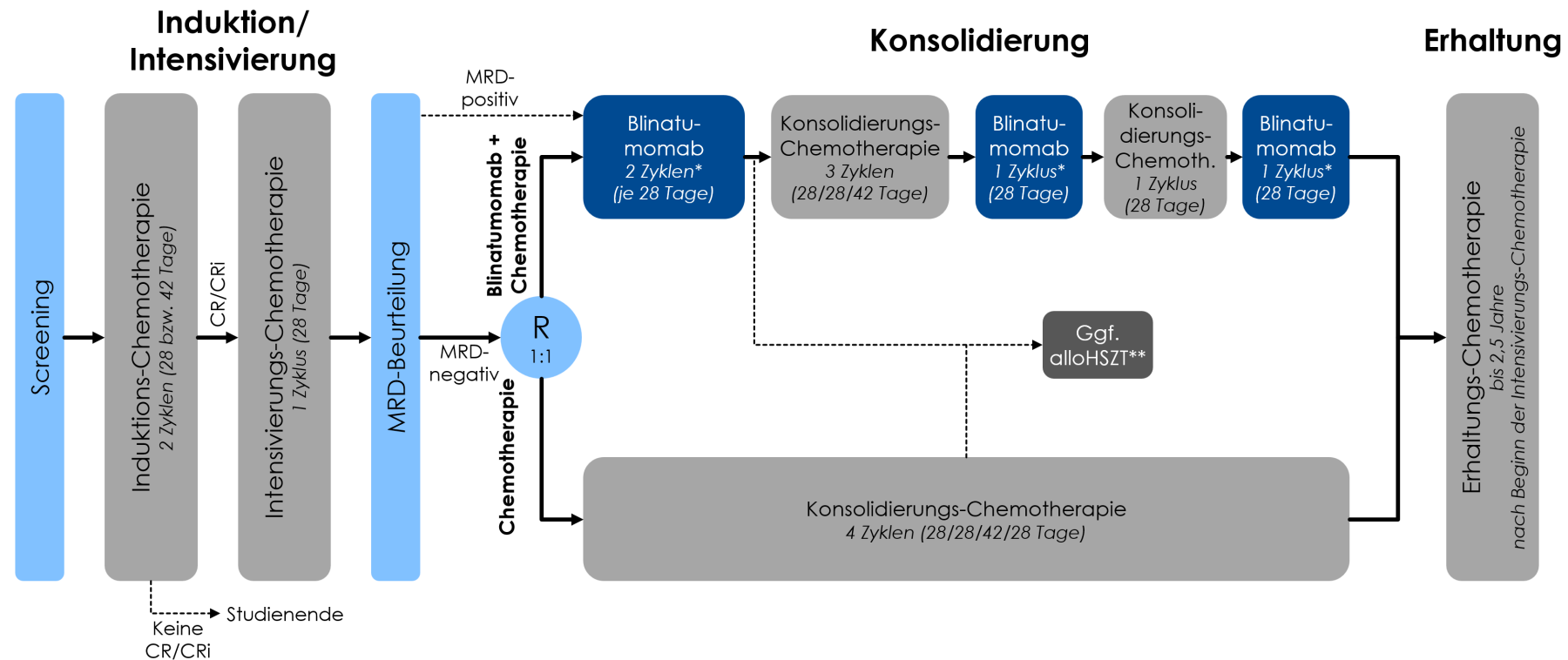
Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studiendesign

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

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



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

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

**empfohlener Zeitpunkt der alloHSZT:

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

Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie E1910

Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert (6)

In der Abbildung 4-2 ist das Studiendesign der Studie E1910 dargestellt. Zunächst wurden alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der Induktionstherapie mit 2 Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tage behandelt. Patientinnen und Patienten, welche keine CR erreichten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie eine CR oder eine CRi erreichten, erhielten anschließend im Rahmen der Intensivierungstherapie einen weiteren Zyklus Chemotherapie von 28 Tagen. Am Ende der Intensivierungstherapie wurde bei allen Patientinnen und Patienten der MRD-Status erhoben. In der Anfangsphase der Studie wurden gemäß ursprünglichem Studienprotokoll alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom MRD-Status 1:1 in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie oder in die Konsolidierungstherapie mit Chemotherapie allein randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), dem CD20-Status (positiv vs. negativ), der Verwendung von Rituximab (ja oder nein) und der Absicht, eine alloHSZT zu erhalten oder nicht. Im März 2018 sprach die U.S. Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung für Blinatumomab für Patientinnen und Patienten aus, die nach der Intensivierungstherapie nach wie vor MRD-positiv waren. Somit wurden ab diesem Zeitpunkt die Patientinnen und Patienten nicht mehr randomisiert, sondern direkt in die Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie rekrutiert.

Nach der Intensivierungstherapie, gefolgt von einer hämatologischer Erholungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten in der Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab + Chemotherapie 2 Zyklen Blinatumomab. Im Anschluss erfolgte eine Behandlung mit Chemotherapie für 3 Zyklen, gefolgt von einem Blinatumomab-Zyklus und einem weiteren Zyklus Chemotherapie, gefolgt wiederum von einem Blinatumomab-Zyklus. In der Konsolidierungstherapie mit Chemotherapie allein wurden die Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie über 4 Zyklen behandelt. Die Studienteilnehmer in beiden Armen erhielten die gleiche Anzahl von Zyklen und Dosen der Chemotherapie. Nach Abschluss der Behandlungen erhielten beide Behandlungsarme eine Erhaltungstherapie, die jeweils bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierung fortgesetzt wurde.

Die Wirkstoffe der Therapieregime sind in Tabelle 4-13 dargestellt. Im Rahmen der Behandlung der ALL ist hervorzuheben, dass sich die Anwendung der Wirkstoffe größtenteils aus etablierten Behandlungsprotokollen ableiten und abhängig vom klinischen Zustand der Patientinnen und Patienten ist. In der vorliegenden Studie erfolgten die Dosierungen und Anwendungsmodalitäten der eingesetzten Wirkstoffe überwiegend fachinformationskonform und orientierten sich an den Vorgaben des Behandlungsprotokolls. In Einzelfällen traten geringfügige Abweichungen von der Fachinformation auf, die im Rahmen der klinischen Praxis üblich sind.

Eine alloHSZT war prinzipiell für alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer möglich. Anstelle der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie konnten die Patientinnen und Patienten zu einer alloHSZT übergehen, wenn sie als geeignet bewertet worden waren. Die Bewertung erfolgte bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt. Damit wurde die Durchführung einer alloHSZT unabhängig von der Randomisierung und einer Blinatumomab-Therapie gewährleistet. Die

alloHSZT sollte nach den ersten 2 Zyklen von Blinatumomab im Interventionsarm oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Intensivierung im Kontrollarm und der Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders erfolgen.

Von allen Studienteilnehmern (s. Abbildung 4-7) brachen im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 37 Patientinnen und Patienten (34,9 %) und im Kontrollarm 63 Patientinnen und Patienten (47,0 %) die Behandlung. Im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm erhielten 37 der 152 und im Kontrollarm 28 der 134 Patientinnen und Patienten eine alloHSZT (FAS jeweils 22 von 112 Patientinnen und Patienten in beiden Armen). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich noch 115 Patientinnen und Patienten (75,7 %; Step 3 Analysis Set) im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm in der Studie (FAS: 88 von 112). Der Anteil an Patientinnen und Patienten im Chemotherapiearm lag bei 71 (53,0 %, Step 3 Analysis Set; FAS: 64 von 112) (6).

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

Endpunkte und Datenanalyse

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS mit insgesamt 224 Patientinnen und Patienten und dem SAS mit insgesamt 223 Patientinnen und Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierungstherapie MRD-negativ waren, erhoben. Für die MRD-positive Patientenpopulation wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Des Weiteren wurde das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die erst nach 2 Zyklen Blinatumomab MRD-Negativität erreichten, verglichen. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden erhoben:

- Vergleich von RFS zwischen den Behandlungsarmen bei Patientinnen und Patienten, die nach der Induktion und Intensivierung mit Chemotherapie MRD-negativ waren,
- Vergleich des Gesamtüberlebens und RFS bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten (Step 3), die nach 2 Zyklen Blinatumomab MRD-negativ waren, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren und nach 2 Zyklen Blinatumomab oder der Konsolidierungstherapie MRD-negativ blieben,
- Untersuchung der Toxizität von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhielten,
- Untersuchung der Toxizität des Chemotherapieregimes bei Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhielten,
- Beschreibung des Gesamtüberlebens und RFS bei Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab eine alloHSZT erhielten (6).

Die Erhebung sicherheitsrelevanter Endpunkte erfolgte für UE, die während der Behandlung oder bis innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation auftraten (s. Tabelle 4-34).

Die in der Studie E1910 untersuchten Endpunkte wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Eine detaillierte Beschreibung der Studie ist in Anhang 4-E dargestellt. Es erfolgte eine Testung der Nullhypothese auf keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts Gesamtüberleben vs. der Alternativhypothese eines unterschiedlichen Gesamtüberlebens in beiden Behandlungsarmen (6).

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika zuerst für die Gesamtpopulation (MRD-negative und MRD-positive Patientinnen und Patienten) und anschließend für die MRD-negative Population beschrieben (vgl. Tabelle 4-15). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika wurden jeweils zum Zeitpunkt der Randomisierung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3 erhoben.

In der **Gesamtpopulation** zeigte sich eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung zwischen den beiden Behandlungsarmen (45,4 % männlich im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm und 52,2 % im Kontrollarm, sowie 54,6 % weiblich im Interventionsarm und 47,8 % im Chemotherapiearm). Der Anteil an weißen Patientinnen und Patienten lag bei 77,0 % im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm und bei 82,1 % im Chemotherapiearm. Im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei 51,0 Jahren; der Anteil der unter 55-Jährigen betrug 60,5 %. Im Kontrollarm belief sich das mediane Alter auf 50,5 Jahre, wobei 56,7 % der Bevölkerung jünger als 55 Jahre waren. Die weiteren demografischen Merkmale in Tabelle 4-15 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt. Im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen ECOG Performance Status von 1 auf (57,2 %), gefolgt von 37,5 % mit einem ECOG Performance Status von 0. Im Chemotherapiearm zeigte sich ein ähnliches Bild: 60,4 % der Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1 und 36,6 % einen Status von 0. Hinsichtlich des CD20-Status waren im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 36,8 % der Patientinnen und Patienten CD20-positiv und 25,7 % CD20-negativ; bei 37,5 % wurde der CD20-Status nicht erhoben. Im Chemotherapiearm waren 36,6 % CD20-positiv und 21,6 % CD20-negativ, während bei 41,8 % kein CD20-Status vorlag. Die weiteren krankheitsspezifischen Charakteristika gemäß Tabelle 4-15 belegen ebenfalls eine insgesamt ausgewogene Verteilung der Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen (6).

In der **MRD-negativen Population** war die Geschlechterverteilung ebenfalls in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich (49,1 % männlich im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm und 50,0 % im Kontrollarm, sowie 50,9 % weiblich im Interventionsarm und 50,0 % im Chemotherapiearm). Die meisten Patientinnen und Patienten waren weiß (77,7 % im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm und 79,5 % im Chemotherapiearm). Das mediane Alter lag im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm bei 51,5 Jahren, wobei die Altersgruppe < 55 Jahre aus anteilig 58,9 % bestand. Im Kontrollarm betrug das mediane Alter

50,0 Jahre. Die Altersgruppe < 55 Jahre umfasste 58,0 %. Die weiteren demografischen Charakteristika in Tabelle 4-15 sind homogen verteilt zwischen den Behandlungsarmen. Der größte Anteil an Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm besaß einen ECOG Performance Status von 1 (59,8 %), gefolgt von 34,8 % mit einem ECOG Performance Status von 0. Im Chemotherapiearm war die Verteilung vergleichbar: 61,6 % der Patientinnen und Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 1 und 35,7 % einen ECOG Performance Status von 0. Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm hatten zu 40,2 % einen positiven und zu 23,2 % einen negativen CD20-Status (nicht erhoben bei 36,6 %). Im Chemotherapiearm besaßen 41,1 % einen positiven und 23,2 % einen negativen CD20-Status (nicht erhoben bei 35,7 %). Die weiteren krankheits-spezifischen Charakteristika in Tabelle 4-15 zeigen eine gut ausgeglichene Verteilung der Patientinnen und Patienten (6).

Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Für eine Übertragung der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext wird die Studienpopulation mit einem entsprechenden Patientenkollektiv in Deutschland verglichen. Dazu wurde eine Auswertung der Daten eines Registers der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) verwendet. Mit 151 Kliniken nimmt die Mehrzahl der hämatologisch-onkologischen Kliniken in Deutschland, in denen Patientinnen und Patienten mit ALL behandelt werden, an der GMALL-Studiengruppe und dem GMALL-Register teil, sodass das GMALL-Register eine hohe Abdeckung der Patientinnen und Patienten mit ALL in Deutschland aufweist (22).

Patientencharakteristika wurden von allen Patientinnen und Patienten im Alter von 30 bis 70 Jahren erhoben, die zwischen Januar 2014 und Dezember 2019 (entsprechend dem Rekrutierungszeitraum der Studie E1910) in das GMALL-Register eingeschlossen wurden. Dieses Patientenkollektiv war an einer neu diagnostizierten, Ph- B-Vorläufer-ALL erkrankt, die nach dem ersten Block der Konsolidierungschemotherapie MRD-negativ war ($\text{MRD} < 10^{-4}$ bzw. $< 0,01$ %) (22).

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Patientinnen und Patienten im GMALL-Register

Charakteristika	Gesamt (N = 259)
Geschlecht – n (%)	259
Männlich	140 (54,0)
Weiblich	119 (46,0)

Charakteristika	Gesamt (N = 259)
Alter – n (%)	259
≤ 55	205 (79,0)
> 55	54 (21,0)
Median (Min; Max)	48 (30; 70)
ECOG Performance Status bei Einschluss – n (%)	233
0	109 (47,0)
1	102 (44,0)
2	16 (7,0)
3	5 (2,0)
4	1 (< 1)
CD20-Expression – n (%)	238
< 20 %	147 (62,0)
≥ 20 %	91 (38,0)
Quelle: (22)	

Die im GMALL registrierten Patientinnen und Patienten weisen ähnliche Charakteristika wie in der Studie E1910 auf. Die Verteilung der Geschlechter, des Alters sowie des ECOG Performance Status sind zwischen den beiden Populationen vergleichbar. Aufgrund des für knapp 40 % der Patientinnen und Patienten nicht bekannten CD20-Expression in der Studie E1910 ist ein Vergleich an dieser Stelle nicht möglich. Insgesamt zeigt sich eine gute Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Registerpopulation (vgl. Tabelle 4-15, Tabelle 4-18). Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie E1910 auf den deutschen Versorgungskontext ist basierend auf den Charakteristika der Patientenkollektive gegeben.

Auch das in der Studie E1910 eingesetzte Therapieregime ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) sowie internationale Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit ALL eine komplexe Chemotherapie, die in mehrere Phasen unterteilt wird: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (2, 3, 23).

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

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

In der Erhaltungstherapie wird gemäß Leitlinien – wie auch in Studie E1910 umgesetzt – insbesondere Methotrexat und Mercaptopurin empfohlen, weitere Medikamente können z. B. im Rahmen des so genannten POMP-Regimes (6-Mercaptopurin + Vincristin + Methotrexat + Prednison) Prednison und Vincristin umfassen.

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

Das in Studie E1910 gewählte Therapieregime entspricht somit den etablierten Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (2, 3, 23, 24).

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
E1910	ja ^a	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Randomisierung erfolgte für die ITT-Population im FAS.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiven und adäquaten Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip im Step 3 Analysis Set und im FAS. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden. Auch lagen keine sonstigen, die Studienergebnisse potenziell verzerrenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie E1910 wird daher in der Gesamtschau als niedrig, die Aussagesicherheit dementsprechend als hoch eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit
E1910	Gesamtüberleben	RFS	Nicht erhoben	Sicherheitsrelevante Endpunkte

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie E1910

Studie	Operationalisierung
E1910	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Patientinnen und Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie noch am Leben waren. Lag der Todeszeitpunkt nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts, wurde das letzte Datum vor dem Datenschnitt verwendet, an dem die Patientin oder der Patient noch lebte. Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die vorliegenden Analysen beziehen sich auf das Step 3 Analysis Set. Dieses umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden, wurde ein einseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). Ergänzend dargestellt werden die Auswertungen des Gesamtüberlebens der MRD-negativen Patientinnen und Patienten (FAS). Als Sensitivitätsanalysen wurde das Gesamtüberleben der MRD-negativen Patientinnen und Patienten (FAS) zudem ausgewertet mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT und ist in Anhang 4-G dargestellt.
Quelle: (6, 21, 25)	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im Step 3 Analysis Set und im FAS ausgewertet wurde.

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

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

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 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)			Chemotherapie (N = 134)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{b, c}
30 (19,7)	122 (80,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	53 (39,6)	81 (60,4)	n. b. [4,2; n. b.]	0,47 [0,30; 0,74]	< 0,001
Step 3 Analysis Set a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25. b: Das HR und der zweiseitige p-Wert wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)							

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 30 von 152 Patientinnen und Patienten (19,7 %), die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt worden waren. Die übrigen 122 Patientinnen und Patienten (80,3 %) lebten zum Zeitpunkt des jeweiligen letzten Follow-up und wurden somit zensiert. Von den Patientinnen und Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt worden waren, verstarben 53 von 134 Patientinnen und Patienten (39,6 %) und somit mehr als doppelt so viele wie im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm. Im Vergleichsarm wurden 81 Patientinnen und Patienten (60,4 %) zensiert. Das Risiko zu versterben, konnte durch Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein statistisch signifikant um 53 % reduziert werden (HR: 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; $p < 0,001$) (Tabelle 4-23). Dies entspricht einem klinisch äußerst bedeutsamen und erheblichen Therapieerfolg für die betroffenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Kaplan-Meier (KM)-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	142	94,7 [89,6; 97,3]	109	84,7 [77,3; 89,9]
2-Jahresrate	130	87,3 [80,9; 91,7]	96	76,1 [67,7; 82,5]
3-Jahresrate	117	82,6 [75,5 ;87,8]	80	65,7 [56,7; 73,2]
4-Jahresrate	78	80,3 [72,8; 85,9]	53	60,9 [51,6; 68,9]
5-Jahresrate	43	79,1 [71,4; 85,0]	25	58,3 [48,8; 66,7]
6-Jahresrate	26	79,1 [71,4; 85,0]	13	51,3 [38,6; 62,6]
7-Jahresrate	10	79,1 [71,4; 85,0]	4	51,3 [38,6; 62,6]
Step 3 Analysis Set a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)				

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie liegt über dem gesamten Therapieverlauf deutlich höher als unter Behandlung mit Chemotherapie allein. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Interventionsarm beträgt 79,1 % gegenüber 58,3 % im Kontrollarm (Tabelle 4-24). Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen bereits nach knapp einem Jahr deutlich separiert voneinander (Abbildung 4-3). Nach ca. 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Plateau der Überlebenskurve, was darauf schließen lässt, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können. Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen.

Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2). Somit zeigt sich eine klinisch relevante und statistisch signifikant längere Überlebenszeit – und mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate – für Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie erhalten haben, im Vergleich zur Behandlung mit Chemotherapie allein.

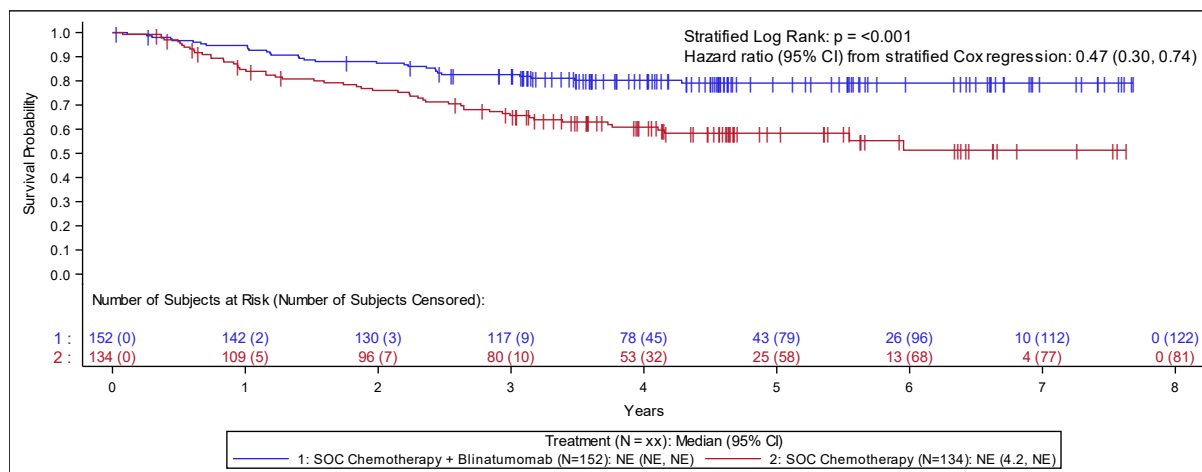


Abbildung 4-3: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3 Analysis Set)

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bestätigen sich ebenfalls in den Auswertungen des FAS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26, Abbildung 4-4).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
19 (17,0)	93 (83,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	40 (35,7)	72 (64,3)	n. b. [5,5; n. b.]	0,44 [0,25; 0,76]	0,001

FAS

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

b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.

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

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

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
Datenschnitt: 23.06.2023							
Quelle: (6)							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten

Erhebungs- zeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	107	96,4 [90,7; 98,6]	97	90,0 [82,6; 94,3]
2-Jahresrate	100	90,1 [82,8; 94,4]	86	81,5 [72,8; 87,6]
3-Jahresrate	89	85,5 [77,5; 90,9]	71	70,0 [60,3; 77,7]
4-Jahresrate	60	82,4 [73,7; 88,4]	45	64,1 [53,9; 72,7]
5-Jahresrate	32	82,4 [73,7; 88,4]	20	62,5 [52,0; 71,3]
6-Jahresrate	16	82,4 [73,7; 88,4]	10	53,3 [37,8; 66,5]
7-Jahresrate	4	82,4 [73,7; 88,4]	4	53,3 [37,8; 66,5]
FAS				
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern				
Datenschnitt: 23.06.2023				
Quelle: (6)				

Das Risiko, zu versterben, konnte durch Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur Therapie mit Chemotherapie allein statistisch signifikant reduziert werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; p = 0,001) (Tabelle 4-25).

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

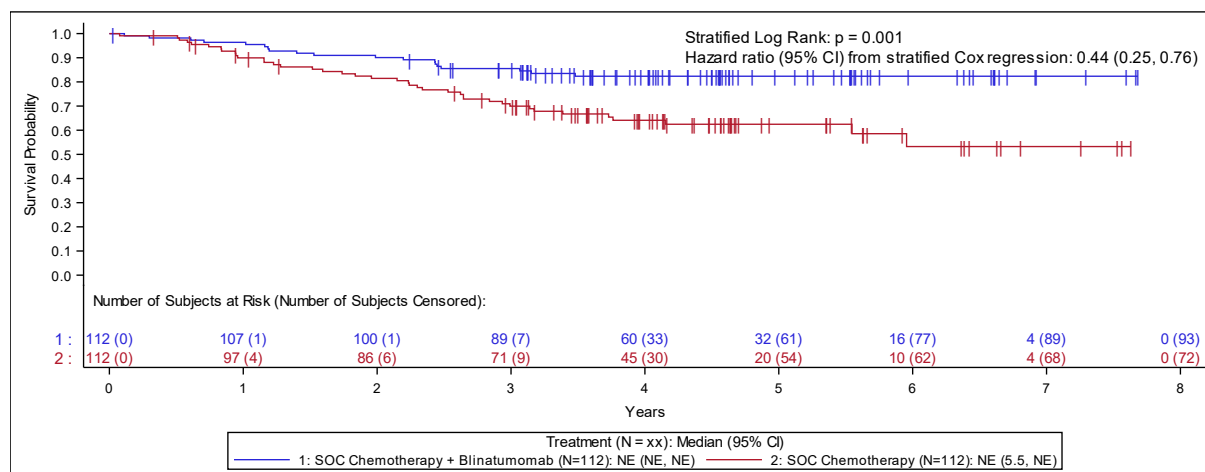


Abbildung 4-4: KM-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

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

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

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

4.3.1.3.2 Rezidivfreies Überleben (RFS) – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts RFS in der Studie E1910

Studie	Operationalisierung
E1910	Das RFS war definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Patientinnen und Patienten, die noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Patientinnen und Patienten ohne Datum des letzten Kontakts oder Patientinnen und Patienten, die vor dem Referenzierungsdatum ein Rezidiv entwickelten, wurden zum Referenzierungsdatum zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Lag der Zeitpunkt des Rezidivs nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts wurde das letzte Kontaktdatum vor dem Datenschnitt als Zensierungsdatum verwendet. Ein Rezidiv nach Erreichen einer CR oder CRi war folgendermaßen definiert: • Wiederauftreten oder Fortbestehen von Blasten im peripheren Blut oder • > 5 % Blasten im Knochenmark, die nicht anders erklärbar waren (z. B. Regeneration des Knochenmarks) oder • Isoliertes Rezidiv im ZNS CR war folgendermaßen definiert: • Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ($\geq 1.000/mm^3$) und • Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) und • Keine Blasten im peripheren Blut und • Ausreichende Zellularität mit Hämatopoese aller 3 Linien im Knochenmark und • ≤ 5 % Blasten im Knochenmark und • Extramedulläre Leukämie, wie ZNS- oder Weichteilbeteiligung, durfte nicht vorhanden sein. Für eine CRi galten die gleichen Kriterien für das Ansprechen im peripheren Blut und im Knochenmark wie bei einer CR, mit der Ausnahme, dass eine unvollständige Erholung der Thrombozytenzahl (> 75, aber $< 100 \times 10^9/l$ [> 75.000, aber $< 100.000/mm^3$] unabhängig von Thrombozytentransfusionen) oder unvollständige Erholung der Neutrophilenzahl $> 0,75$, aber $< 1 \times 10^9/l$ (> 750, aber $< 1.000/mm^3$) vorlag. Das RFS wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die vorliegenden Analysen beziehen sich auf das Step 3 Analysis Set. Dieses umfasst alle Patientinnen und Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des RFS bei Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die mit Chemotherapie allein behandelt wurden, wurde ein einseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). Ergänzend dargestellt werden die Auswertungen des RFS MRD-negativer Patientinnen und Patienten (FAS). Als Sensitivitätsanalysen wurde das RFS MRD-negativer Patientinnen und Patienten (FAS) zudem ausgewertet mit Zensierung zum Zeitpunkt des Erhalts einer alloHSZT und ist in Anhang 4-G dargestellt.
Quelle: (6, 21, 25)	

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 den Endpunkt RFS der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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 E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt RFS entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im Step 3 Analysis Set und im FAS ausgewertet wurde.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)			Chemotherapie (N = 134)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b,c} [95 %-KI]	p-Wert ^{b,c}
36 (23,7)	116 (76,3)	n. b. [n. b.; n. b.]	56 (41,8)	78 (58,2)	n. b. [3,7; n. b.]	0,53 [0,35; 0,81]	0,003
Step 3 Analysis Set a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensurierung, geteilt durch 365,25. b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)							

Tabelle 4-30: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1 Jahr	132	88,0 [81,7; 92,3]	97	75,8 [67,5; 82,2]
2 Jahre	121	81,4 [74,2; 86,7]	83	66,2 [57,4; 73,7]
3 Jahre	112	78,7 [71,2; 84,4]	74	61,4 [52,4; 69,2]
4 Jahre	75	75,6 [67,8; 81,8]	49	58,5 [49,3; 66,5]
5 Jahre	43	75,6 [67,8; 81,8]	25	57,2 [47,9; 65,4]
6 Jahre	26	75,6 [67,8; 81,8]	12	51,1 [39,3; 61,8]
7 Jahre	10	75,6 [67,8; 81,8]	4	51,1 [39,3; 61,8]

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 152)		Chemotherapie (N = 134)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
Step 3 Analysis Set a: Rezidivfreie Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)				

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Einzelkomponenten des Endpunkts RFS der Studie E1910

Population RFS	Blinatumomab + Chemotherapie Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3 Analysis Set)		
Anzahl an Patienten (N)	152	134
RFS-Ereignisse gesamt	36 (23,7)	56 (41,8)
Rezidiv	23 (15,1)	42 (31,3)
Tod	13 (8,6)	14 (10,4)
MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)		
Anzahl an Patienten (N)	112	112
RFS-Ereignisse gesamt	25 (22,3)	43 (38,4)
Rezidiv	15 (13,4)	32 (28,6)
Tod	10 (8,9)	11 (9,8)
MRD-negative Patientinnen und Patienten, zensiert bei alloHSZT		
Anzahl an Patienten (N)	37	28
RFS-Ereignisse gesamt	6 (16,2)	8 (28,6)
Rezidiv	3 (8,1)	6 (21,4)
Tod	3 (8,1)	2 (7,1)
Datenschnitt: 31.12.2022 Quelle: (6)		

Relevante Ereignisse traten bei 36 der 152 Patientinnen und Patienten (23,7 %) auf, die mit Blinatumomab + Chemotherapie behandelt wurden, und bei 56 der 134 Patientinnen und Patienten (41,8 %), die mit der Vergleichstherapie behandelt wurden. Das HR für das RFS beträgt 0,53 (95 %-KI [0,35; 0,81]) zugunsten von Blinatumomab + Chemotherapie. Die RFS konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden ($p = 0,003$) (Tabelle 4-29).

Die 1-Jahres-KM-Schätzung des RFS beträgt 88,0 % (95 %-KI [81,7; 92,3]) für Blinatumomab + Chemotherapie und 75,8 % (95 %-KI [67,5; 82,2]) für Chemotherapie allein.

Im weiteren Verlauf ergibt sich ein zunehmend größerer Unterschied: So zeigt die 3-Jahres-KM-Schätzung des RFS 78,7 % (95 %-KI [71,2; 84,4]) für Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zu 61,4 % (95 %-KI [52,4; 69,2]) für Chemotherapie allein (Tabelle 4-30). Nach ca. 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie ein Plateau der rezidivfreien Überlebenskurve. Dies erlaubt die Folgerung, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können. Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen (Abbildung 4-5). Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2).

Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen deutlich unterschiedlich voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie allein in Bezug auf das RFS (Abbildung 4-5).

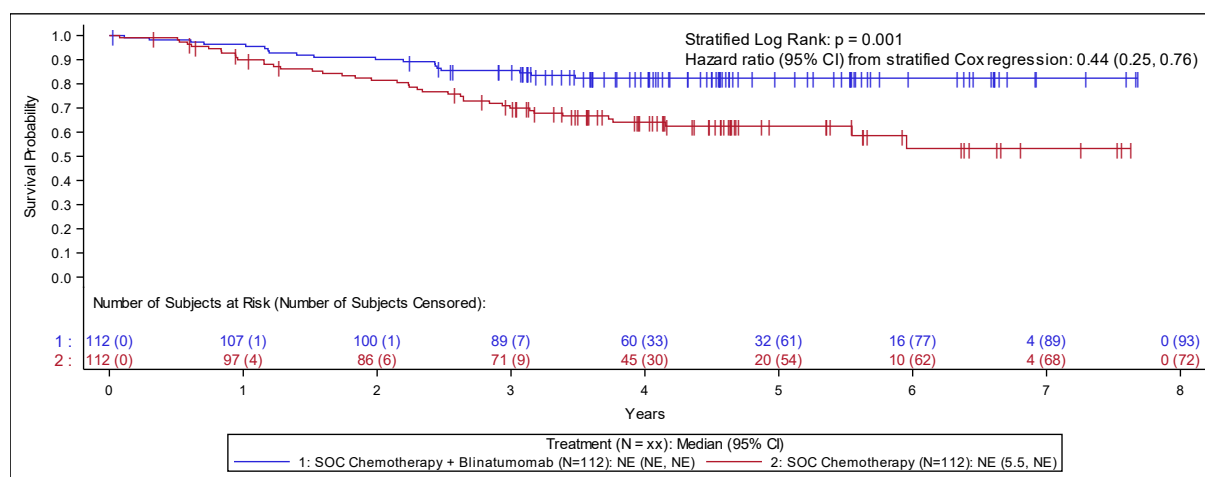


Abbildung 4-5: KM-Kurven für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten (Step 3 Analysis Set)

Die Ergebnisse zum RFS bestätigen sich ebenfalls in den Auswertungen des FAS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33, Abbildung 4-6).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten

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

Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)			Chemotherapie (N = 112)			Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie	
Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen und Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Jahren ^a [95 %-KI]	HR ^{b, c} [95 %-KI]	p-Wert ^{c, d}
FAS a: Die Jahre werden berechnet als Tage vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes bzw. der Zensierung, geteilt durch 365,25. b: Das HR wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein) d: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)							

Tabelle 4-33: Ergebnisse für KM-Raten für den Endpunkt RFS aus der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten

Erhebungs- zeitpunkte	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 112)		Chemotherapie (N = 112)	
	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten unter Risiko (n)	Rezidivfreie Überlebensrate ^a in % [95 %-KI]
1-Jahresrate	100	90,1 [82,8; 94,4]	88	81,9 [73,4; 87,9]
2-Jahresrate	91	82,0 [73,5; 88,0]	75	71,5 [61,9; 79,0]
3-Jahresrate	85	81,1 [72,5; 87,2]	66	65,7 [55,9; 73,8]
4-Jahresrate	58	77,0 [67,8; 83,8]	42	62,1 [52,0; 70,7]
5-Jahresrate	32	77,0 [67,8; 83,8]	20	60,5 [50,1; 69,4]
6-Jahresrate	16	77,0 [67,8; 83,8]	10	52,7 [38,5; 65,0]
7-Jahresrate	4	77,0 [67,8; 83,8]	4	52,7 [38,5; 65,0]
FAS a: Rezidivfreie Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (6)				

Hier bestätigen sich die im Step 3 Analysis Set bereits dargelegten Ergebnisse: Die RFS konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88]; p = 0,006) (Tabelle 4-32). Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen bereits nach knapp einem Jahr deutlich separiert voneinander. Nach etwa 4 Jahren bildet sich bei der Therapie mit Blinatumomab in

Kombination mit Chemotherapie ein Plateau der Überlebenskurve, was darauf schließen lässt, dass diese Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit als geheilt angesehen werden können.

Die 5-Jahresrate liegt unter Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie bei 77,0 % (95 %-KI [67,8; 83,8]). Im Gegensatz dazu ist unter alleiniger Chemotherapie keine Plateaubildung zu erkennen. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2).

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

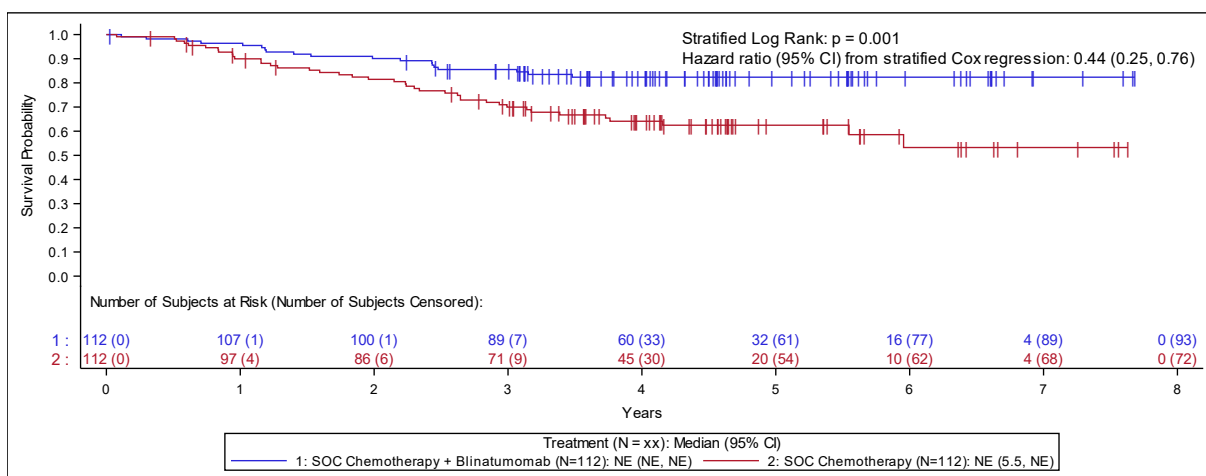


Abbildung 4-6: KM-Kurven für den Endpunkt RFS der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten (FAS)

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

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

4.3.1.3.3 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten in der Studie E1910

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

Studie	Operationalisierung
	Jedes in der SPEER gelistete UE, das die SUE-Kriterien erfüllt und den in der SPEER definierten Schweregrad überschreitet (siehe Protokoll)
	*Ein unerwartetes SUE ist definiert als ein SUE, dessen Art und Schweregrad nicht in der Investigators Brochure, der Packungsbeilage oder dem Prüfplan aufgeführt ist. Aufgrund der Unterschiede in der Operationalisierung der Expedited UE zwischen Interventionsarm und Kontrollarm der Studie E1910 wurden in den Interventionsarm mehr Ereignisse gemeldet. Die Darstellung der Auswertungen zu Expedited UE erfolgt im separaten Anhang 4-G. Folgende Ereigniskategorien wurden betrachtet: - UE gesamt - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) - Therapieabbruch aufgrund von UE - Tod aufgrund von UE - UE nach CTCAE Grad - UE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse - CRS - Medikationsfehler - Neurologische Ereignisse - UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten - UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten Die Analysen bezogen sich auf alle Patientinnen und Patienten im Step 3-SAS. Das Step 3-SAS umfasst alle Patientinnen und Patienten im Step 3 Analysis Set, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. Analysen zu sicherheitsrelevanten Endpunkten, welche für Patientinnen und Patienten während der Erhaltungstherapie auftraten werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.
Quelle: (6), Anhang 4-G	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in der Studie E1910

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
E1910	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

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 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie E1910 ist eine RCT und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Da die sicherheitsrelevanten Endpunkte patientenberichtete Ereignisse darstellen, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin bzw. den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten.

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-17). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-5).

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE gesamt	144 (98,0) [94,15; 99,58]	125 (97,7) [93,30; 99,51]	1,29 [0,25; 6,54]	n. b. ^c	0,003 [-0,03; 0,04]	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	139 (94,6) [89,56; 97,62]	125 (97,7) [93,30; 99,51]	0,44 [0,11; 1,70]	0,97 [0,82; 1,15]	-0,031 [-0,08; 0,01]	0,730
Beschleunigt berichtete UE	82 (55,8) [47,4; 64,0]	36 (28,1) [20,5; 36,8]	3,30 [1,96; 5,55]	2,03 [1,49; 2,76]	0,277 [0,17; 0,39]	< 0,001
Therapieabbruch aufgrund von UE	14 (9,5) [5,31; 15,46]	5 (3,9) [1,28; 8,88]	2,97 [0,99; 8,88]	n. b.	0,056 [-0,00; 0,11]	n. b.
UE mit Todesfolge	3 (2,0) [0,42; 5,85]	2 (1,6) [0,19; 5,53]	1,41 [0,24; 8,51]	n. b.	0,005 [-0,03; 0,04]	n. b.
UE ohne Progressions- ereignisse	144 (98,0) [94,2; 99,6]	125 (97,7) [93,3; 99,5]	1,29 [0,25; 6,54]	1,00 [0,96; 1,03]	0,003 [-0,03; 0,04]	0,809
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressions- ereignisse	139 (94,6) [89,6; 97,6]	125 (97,7) [93,3; 99,5]	0,44 [0,11; 1,70]	0,97 [0,82; 1,15]	-0,030 [-0,08; 0,01]	0,726
Beschleunigt berichtete UE ohne Progressions- ereignisse	82 (55,8) [47,4; 64,0]	36 (28,1) [20,5; 36,8]	3,30 [1,96; 5,55]	2,03 [1,49; 2,76]	0,280 [0,16; 0,39]	< 0,001
Therapieabbruch aufgrund von UE ohne Progressionser- eignisse	14 (9,5) [5,31; 15,46]	5 (3,9) [1,28; 8,88]	2,97 [0,99; 8,88]	2,44 ^d [0,90; 6,58]	0,056 [-0,00; 0,11]	0,079 ^d

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
Step 3-SAS a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Die Odds Ratio wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das relative Risiko wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich. d: Relatives Risiko wurde anhand eines unstratifizierten Modells gerechnet. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Zur Analyse des Auftretens von UE nach Therapiebeginn wird das Step 3-SAS herangezogen. Das SAS umfasst 275 Patientinnen und Patienten, von denen 147 mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie und 128 mit Chemotherapie allein behandelt wurden. UE wurden in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten berichtet (Blinatumomab + Chemotherapie 98,0 %; Chemotherapie allein 97,7 %). Schwere UE des Allgemeine Toxizitätskriterien für UE (CTCAE Grad 3 oder höher) traten bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie bei 94,6 % der Patientinnen und Patienten (139 von 147) und bei Behandlung mit Chemotherapie allein bei 97,7 % der Patientinnen und Patienten (125 von 128) auf.

Bei 14 Patientinnen und Patienten (9,5 %) wurde die Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie aufgrund von UE abgebrochen. Ein Therapieabbruch erfolgte für 5 (3,9 %) der nur mit Chemotherapie behandelten Patientinnen und Patienten. Todesfälle aufgrund von UE traten bei 3 Patientinnen und Patienten (2,0 %) im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm und bei 2 Patientinnen / Patienten (1,6 %) im Vergleichsarm auf.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach schwerstem CTCAE Grad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

Ereignis	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 128) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE CTCAE Grad 1	2 (1,4)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 2	3 (2,0)	0 (0,0)

Ereignis	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 128) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE CTCAE Grad 3	10 (6,8)	4 (3,1)
UE CTCAE Grad 4	126 (85,7)	119 (93,0)
UE CTCAE Grad 5	3 (2,0)	2 (1,6)
Step 3-SAS Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 4.0. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (26)		

Bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie traten bei 2 (1,4 %) bzw. 3 Patientinnen und Patienten (2,0 %) nur milde UE (CTCAE Grad 1) bzw. moderate UE (CTCAE Grad 2) auf. Bei der Behandlung mit Chemotherapie allein traten bei allen Patienten höhergradige UE auf. UE mit dem höchsten CTCAE Grad 3 betrafen 6,8 % der Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, und 3,1 % Patientinnen und Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden. Die meisten Patientinnen und Patienten erfuhren im Studienverlauf UE von CTCAE Grad 4 (85,7 %) unter Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie, gegenüber 93,0 % unter Chemotherapie.

UE, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5), traten in beiden Studienarmen auf, bei 3 von 147 Patientinnen und Patienten (2,0 %) im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm und bei 2 von 128 Patientinnen und Patienten (1,6 %) im Vergleichsarm (Tabelle 4-37).

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

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-38: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
Neurologische Ereignisse						
Gesamt	90 (61,2) [52,85; 69,14]	49 (38,3) [29,83; 47,28]	2,60 [1,57; 4,32]	1,65 [1,28; 2,11]	0,229 [0,114; 0,345]	< 0,001
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	42 (28,6) [21,43; 36,60]	14 (10,9) [6,11; 17,67]	2,97 [1,53; 5,76]	2,65 [1,52; 4,62]	0,176 [0,085; 0,267]	< 0,001
Beschleunigt berichtete UE	27 (18,4) [12,5; 25,6]	2 (1,6) [0,2; 5,5]	13,99 [3,23; 60,57]	12,08 [2,95; 49,56]	0,168 [0,10; 0,23]	< 0,001
Zytokinfreisetzungssyndrom						
Gesamt	23 (15,6) [10,18; 22,55]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	0,173 [-0,011; 0,358]	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	6 (4,1) [1,51; 8,67]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Beschleunigt berichtete UE	5 (3,4) [1,1; 7,8]	0 (0,0) [0,0; 2,8]	n. b.	n. b.	0,056 [-0,12; 0,24]	n. b.

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
Medikationsfehler						
Gesamt	1 (0,7) [0,02; 3,73]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	1 (0,7) [0,02; 3,73]	0 (0,0) [0,00; 2,84]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Beschleunigt berichtete UE	0 (0,0) [NA; NA]	0 (0,0) [NA; NA]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Step 3-SAS a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Das OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das RR wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Die häufigsten UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad waren sowohl bei der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie als auch bei der Therapie mit Chemotherapie allein neurologische Ereignisse bei 90 von 147 Patientinnen und Patienten (61,2 %) im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm und 49 von 128 Patientinnen und Patienten (38,3 %) im Vergleichsarm (relatives Risiko [risk ratio, RR]: 1,65; 95 %-KI [1,28; 2,11]; $p < 0,001$). In beiden Armen waren mehr als die Hälfte dieser Ereignisse von leichter Ausprägung (53 % bzw. 71 %). Im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm waren 42 von 147 Patientinnen und Patienten (28,6 %) von neurologischen Ereignissen mit einem Schweregrad von CTCAE Grad 3 und höher betroffen und 14 von 128 Patientinnen und Patienten (10,9 %) im Vergleichsarm (RR: 2,65; 95 %-KI [1,52; 4,62]; $p < 0,001$).

Bei Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie trat bei 23 Patientinnen und Patienten (15,6 %) ein CRS auf, die überwiegende Anzahl dieser Ereignisse (74 %) war von leichter Ausprägung. Nur bei 6 Patientinnen und Patienten (4,1 %) trat bei Behandlung mit Blinatumomab

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

in Kombination mit Chemotherapie ein CRS mit einem CTCAE Grad 3 und höher auf. Bei Behandlung mit nur Chemotherapie trat bei keinem der Patientinnen und Patienten ein CRS auf.

Ein Medikationsfehler (eine Pumpenfehlfunktion, CTCAE Grad 3) wurde im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm festgestellt, bei 1 von 147 Patientinnen und Patienten (0,7 %) Tabelle 4-38.

UE nach Therapiebeginn nach SOC / PT und nach Schweregrad

Tabelle 4-39: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR ^{a, b} [95 %-KI]	RR ^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	81 (55,1) [46,7; 63,3]	57 (44,5) [35,8; 53,6]	1,55 [0,96; 2,52]	1,27 [1,00; 1,62]	0,106 [-0,012; 0,224]	0,049
Diarrhö (PT)	49 (33,3) [25,8; 41,6]	30 (23,4) [16,4; 31,7]	1,63 [0,95; 2,78]	1,53 [1,05; 2,25]	0,099 [-0,007; 0,205]	0,029
Übelkeit (PT)	24 (16,3) [10,8; 23,3]	9 (7,0) [3,3; 12,9]	2,53 [1,13; 5,64]	2,28 [1,10; 4,72]	0,093 [0,019; 0,167]	0,027
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	44 (29,9) [22,7; 38,0]	19 (14,8) [9,2; 22,2]	2,42 [1,32; 4,43]	1,99 [1,22; 3,23]	0,151 [0,055; 0,247]	0,005
Fieber (PT)	19 (12,9) [8,0; 19,5]	6 (4,7) [1,7; 9,9]	2,91 [1,12; 7,53]	2,68 [1,11; 6,45]	0,082 [0,017; 0,148]	0,028
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	24 (16,3) [10,8; 23,3]	4 (3,1) [0,9; 7,8]	6,23 [2,07; 18,74]	n. b.	0,132 [0,065; 0,199]	n. b. ^c
Zytokinfreisetzungssyndrom (PT)	23 (15,6) [10,2; 22,6]	0 (0,0) [0,0; 2,8]	n. b.	n. b.	0,156 [0,098; 0,215]	n. b.

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	76 (51,7) [43,3; 60,0]	82 (64,1) [55,1; 72,4]	0,61 [0,38; 1,00]	0,78 [0,64; 0,96]	-0,124 [-0,240; -0,008]	0,016
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	34 (23,1) [16,6; 30,8]	12 (9,4) [4,9; 15,8]	2,94 [1,46; 5,95]	2,52 [1,36; 4,65]	0,138 [0,053; 0,222]	0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	85 (57,8) [49,4; 65,9]	48 (37,5) [29,1; 46,5]	2,25 [1,37; 3,71]	1,55 [1,20; 2,02]	0,203 [0,087; 0,319]	< 0,001
Tremor (PT)	30 (20,4) [14,2; 27,8]	5 (3,9) [1,3; 8,9]	5,96 [2,24; 15,89]	5,20 [2,08; 13,01]	0,165 [0,092; 0,238]	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	27 (18,4) [12,5; 25,6]	7 (5,5) [2,2; 10,9]	3,67 [1,54; 8,75]	n. b.	0,129 [0,055; 0,203]	n. b. ^c
Gefäßerkrankungen (SOC)	39 (26,5) [19,6; 34,4]	17 (13,3) [7,9; 20,4]	2,39 [1,28; 4,48]	1,98 [1,18; 3,31]	0,132 [0,040; 0,225]	0,010
Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	58 (39,5) [31,5; 47,8]	73 (57,0) [48,0; 65,7]	0,48 [0,30; 0,79]	0,71 [0,55; 0,92]	-0,176 [-0,292; -0,059]	0,008
Untersuchungen (SOC)						
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	74 (50,3) [42,0; 58,7]	81 (63,3) [54,3; 71,6]	0,60 [0,37; 0,98]	0,78 [0,64; 0,96]	-0,129 [-0,246; -0,013]	0,019 ^d
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	33 (22,4) [16,0; 30,1]	13 (10,2) [5,5; 16,7]	2,23 [1,11; 4,46]	2,15 [1,18; 3,92]	0,123 [0,038; 0,208]	0,012
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	13 (8,8) [4,8; 14,7]	2 (1,6) [0,2; 5,5]	6,53 [1,42; 30,02]	n. b.	0,073 [0,022; 0,123]	n. b. ^c
Step 3-SAS a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein).						

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 147)	Chemotherapie (N = 128)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
b: Das OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das RR wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Die Anzahl der Strata ist größer als die Anzahl der Ereignisse. Dies führt zu Strata mit einheitlichen Antworten, was dazu führt, dass proc genmod nicht konvergieren kann. Das Ergebnis wird auf n. b. gesetzt. d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: Anhang 4-G						

Tabelle 4-39 fasst UE nach SOC und PT zusammen, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten eines Studienarmes des Step 3-SAS der Studie E1910 aufgetreten sind und die einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das RR zwischen den Studienarmen aufweisen. Zudem sind in Tabelle 4-39 die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC / PT aufgeschlüsselt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten eines Studienarmes des Step 3-SAS der Studie E1910 aufgetreten sind und einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf das RR zwischen den Studienarmen aufweisen oder deren p-Wert nicht bestimmbar (n. b.) ist. Eine Gesamtübersicht ist in Anhang 4-G enthalten.

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

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (RR: 1,27; 95 %-KI [1,00; 1,62]; $p = 0,049$) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer alleinigen Chemotherapie, ebenso in den zugehörigen PT Diarrhö (RR: 1,53; 95 %-KI [1,05; 2,25]; $p = 0,029$) und Übelkeit (RR: 2,28; 95 %-KI [1,10; 4,72]; $p = 0,027$). Auch für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,99; 95 %-KI [1,22; 3,23]; $p = 0,005$); auf PT-Ebene für Fieber (RR: 2,68; 95 %-KI [1,11; 6,45]; $p = 0,028$). Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR: 1,55; 95 %-KI [1,20; 2,02]; $p < 0,001$) sowie beim PT Tremor (RR: 5,20; 95 %-KI [2,08; 13,01]; $p < 0,001$) liegt ein statistisch signifikanter Effekt vor. Die Risikosignale für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen (RR: 2,52; 95 %-KI [1,36; 4,65]; $p = 0,003$) und für Gefäßerkrankungen (RR: 1,98; 95 %-KI [1,18; 3,31]; $p = 0,010$) konnten in keinem der Studienarme auf Ebene der PT durch statistisch signifikante Effekte bestätigt werden.

Bei den schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm auftraten, finden sich statistisch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Erkrankungen des Nervensystems. Die Risikosignale auf SOC Ebene für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (RR: 0,71; 95 %-KI [0,55; 0,92]; $p = 0,008$) zugunsten der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie sowie für Erkrankungen des Nervensystems (RR: 2,15; 95 %-KI [1,18; 3,92]; $p = 0,012$) zuungunsten der Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie konnten in keinem der Studienarme auf Ebene der PT durch statistisch signifikante Effekte bestätigt werden.

Sicherheitsrelevante Endpunkte für MRD-negative Patientinnen und Patienten

Zusätzlich erfolgte die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte MRD-negativer Patientinnen und Patienten (SAS).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
UE gesamt	111 (100) [96,7; 100]	110 (98,2) [93,7; 99,8]	n. b.	n. b. ^c	0,041 ^d [-0,15; 0,23]	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	108 (97,3) [92,3; 99,4]	110 (98,2) [93,7; 99,8]	0,63 [0,10; 3,80]	n. b. ^c	-0,009 [-0,05; 0,03]	n. b.
Therapieabbruch aufgrund von UE	12 (10,8) [5,71; 18,12]	5 (4,5) [1,47; 10,11]	3,06 [1,00; 9,34]	n. b.	0,063 [-0,01; 0,13]	n. b.
Tod aufgrund von UE	3 (2,7) [0,56; 7,70]	1 (0,9) [0,02; 4,87]	3,22 [0,33; 30,94]	n. b.	0,018 [-0,02; 0,05]	n. b.
SAS a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Das OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das RR wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das Negativ der Hesse-Matrix ist nicht positiv definit. Die Konvergenz ist fraglich. d: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (26)						

Tabelle 4-41: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad – MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Chemotherapie (N = 112) Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UE CTCAE Grad 1	1 (0,9)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 2	2 (1,8)	0 (0,0)
UE CTCAE Grad 3	8 (7,2)	4 (3,6)
UE CTCAE Grad 4	97 (87,4)	105 (93,8)
UE CTCAE Grad 5	3 (2,7)	1 (0,9)
SAS Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 4.0 Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (26)		

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 – UE von besonderem Interesse –MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
Neurologische Ereignisse						
Gesamt	72 (64,9) [55,2; 73,7]	43 (38,4) [29,4; 48,1]	3,23 [1,83; 5,73]	1,71 [1,30; 2,23]	0,265 [0,138; 0,391]	< 0,001
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	34 (30,6) [22,2; 40,1]	12 (10,7) [5,7; 18,0]	3,55 [1,73; 7,28]	2,92 [1,60; 5,33]	0,199 [0,096; 0,302]	< 0,001
Zytokinfreisetzungssyndrom						
Gesamt	19 (17,1) [10,6; 25,4]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,187 [-0,013; 0,387]	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	4 (3,6) [1,0; 9,0]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Medikationsfehler						
Gesamt	1 (0,9) [0,0; 4,9]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b. ^c	n. b.
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	1 (0,9) [0,0; 4,9]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert^a
SAS a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Das OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das RR wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Das relative Hesse-Matrix Konvergenzkriterium ist größer als die Grenze von 0,0001. Die Konvergenz ist fraglich. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (26)						

Tabelle 4-43: Ergebnisse für sicherheitsrelevante Endpunkte der Studie E1910 - UE nach SOC / PT und nach Schweregrad – MRD-negative Patientinnen und Patienten

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
UE nach SOC / PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	64 (57,7) [47,9; 67,0]	48 (42,9) [33,6; 52,6]	1,87 [1,09; 3,19]	1,40 [1,08; 1,81]	0,148 [0,018; 0,278]	0,011
Diarrhö (PT)	37 (33,3) [24,7; 42,9]	24 (21,4) [14,2; 30,2]	1,846 [1,01; 3,36]	1,66 [1,07; 2,57]	0,119 [0,003; 0,235]	0,023

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Übelkeit (PT)	18 (16,2) [9,9; 24,4]	8 (7,1) [3,1; 13,6]	2,49 [1,04; 5,96]	2,33 [1,06; 5,12]	0,091 [0,01; 0,17]	0,036
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	37 (33,3) [24,7; 42,9]	16 (14,3) [8,4; 22,2]	3,04 [1,57; 5,89]	2,34 [1,38; 3,95]	0,190 [0,081; 0,300]	0,002
Fieber (PT)	17 (15,3) [9,2; 23,4]	6 (5,4) [2,0; 11,3]	3,18 [1,21; 8,33]	2,87 [1,18; 6,94]	0,100 [0,021; 0,178]	0,020
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	20 (18,0) [11,4; 26,5]	4 (3,6) [1,0; 8,9]	6,16 [2,02; 18,72]	n. b. ^c	0,144 [0,065; 0,224]	n. b. ^c
Zytokinfreisetzungs-Syndrom (PT)	19 (17,1) [10,6; 25,4]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,171 [0,101; 0,241]	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	43 (38,7) [29,6; 48,5]	30 (26,8) [18,9; 35,9]	1,73 [0,98; 3,03]	1,50 [1,02; 2,19]	0,120 [-0,003; 0,242]	0,038
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	27 (24,3) [16,7; 33,4]	11 (9,8) [5,0; 16,9]	2,86 [1,36; 6,03]	2,48 [1,29; 4,75]	0,145 [0,048; 0,242]	0,006
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	68 (61,3) [51,6; 70,4]	42 (37,5) [28,5; 47,2]	2,82 [1,61; 4,95]	1,64 [1,24; 2,17]	0,238 [0,110; 0,365]	< 0,001
Tremor (PT)	26 (23,4) [15,9; 32,4]	5 (4,5) [1,5; 10,1]	6,64 [2,45; 17,95]	5,25 [2,09; 13,15]	0,190 [0,102; 0,277]	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	20 (18,0) [11,4; 26,5]	7 (6,3) [2,6; 12,5]	3,28 [1,33; 8,07]	n. b.	0,118 [0,033; 0,202]	n. b. ^c
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	19 (17,1) [10,6; 25,4]	9 (8,0) [3,7; 14,7]	2,32 [0,99; 5,41]	2,20 [1,05; 4,63]	0,091 [0,005; 0,177]	0,038
Gefäßerkrankungen (SOC)	34 (30,6) [22,2; 40,1]	16 (14,3) [8,4; 22,2]	2,61 [1,35; 5,03]	2,13 [1,25; 3,62]	0,163 [0,056; 0,271]	0,006
Hypertonie (PT)	14 (12,6) [7,1; 20,3]	5 (4,5) [1,5; 10,1]	3,12 [1,08; 9,01]	n. b.	0,081 [0,009; 0,154]	n. b. ^c

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

	Blinatumomab + Chemotherapie (N = 111)	Chemotherapie (N = 112)	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	OR^{a, b} [95 %-KI]	RR^{a, b} [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	44 (39,6) [30,5; 49,4]	64 (57,1) [47,5; 66,5]	0,49 [0,29; 0,84]	0,72 [0,54; 0,96]	-0,175 [-0,304; -0,046]	0,024
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	27 (24,3) [16,7; 33,4]	11 (9,8) [5,0; 16,9]	2,86 [1,34; 6,12]	2,47 [1,29; 4,71]	0,145 [0,048; 0,242]	0,006
Aphasie (PT)	7 (6,3) [2,6; 12,6]	0 (0,0) [0,0; 3,2]	n. b.	n. b.	0,063 [0,018; 0,108]	n. b. ^c
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	10 (9,0) [4,4; 15,9]	2 (1,8) [0,2; 6,3]	6,11 [1,28; 29,21]	n. b.	0,072 [0,014; 0,131]	n. b. ^c
Gefäßerkrankungen (SOC)						
Hypertonie (PT)	12 (10,8) [5,7; 18,1]	3 (2,7) [0,56; 7,6]	4,67 [1,26; 17,34]	n. b.	0,081 [0,016; 0,146]	n. b. ^c
SAS Dargestellt sind SOC / PT mit signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein). b: Das OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet und das RR wurde anhand eines verallgemeinerten Binomialmodells mit Log Link berechnet. c: Die Anzahl der Strata ist größer als die Anzahl der Ereignisse. Dies führt zu Strata mit einheitlichen Antworten, was dazu führt, dass proc genmod nicht konvergieren kann. Das Ergebnis wird auf n. b. gesetzt. Datenschnitt: 23.06.2023 Quelle: (26)						

Die Ergebnisse zu den sicherheitsrelevanten Endpunkten bestätigen sich in den Auswertungen der MRD-negativen Patientinnen und Patienten.

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

Die Analysen zu sicherheitsrelevanten Endpunkten, welche für Patientinnen und Patienten während der Erhaltungstherapie auftraten, zeigen keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf (vgl. Anhang 4-G).

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

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

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁹

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.

¹⁹ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
Mortalität	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
Morbidität										
RFS	●	●	●	○	●	●	●	●	●	○
Sicherheit										
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
● A priori geplante Subgruppenanalyse ○ Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse										

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse zu den Interaktions-p-Werten der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT (E1910)

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
Mortalität	0,0720	0,0907	0,5635	0,9824	0,8806	0,4889	0,1486	0,9931	0,7349	0,5741
Morbidität										
RFS	0,1838	0,2795	0,5892	0,5457	0,8964	0,4831	0,7424	0,9578	0,4442	0,2409
Sicherheit										
UE	0,3559	0,5256	0,4866	0,4955	0,9818	0,7357	0,8494	0,4870	0,1889	0,3625
Beschleunigt berichtete UE	0,9599	0,9514	0,6280	0,3435	0,3843	0,1143	0,3792	0,2351	0,7080	0,1833
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,2923	0,2790	0,4301	0,2288	0,6177	0,5204	0,6219	0,4684	0,1104	0,7538
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	0,3501	0,8117	0,2925	0,7922	0,0983	0,9547	0,2743	0,4016	0,4547	0,9868
UE ohne Progressereignisse	0,3559	0,5256	0,4866	0,4955	0,9818	0,7357	0,8494	0,4870	0,1889	0,3625
Beschleunigt berichtete UE ohne Progressereignisse	0,9599	0,9514	0,6280	0,3435	0,3843	0,1143	0,3792	0,2351	0,7080	0,1833
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Progressereignisse	0,2923	0,2790	0,4301	0,2288	0,6177	0,5204	0,6219	0,4684	0,1104	0,7538
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen ohne Progressereignisse	0,3501	0,8117	0,2925	0,7922	0,0983	0,9547	0,2743	0,4016	0,4547	0,9868
UE von besonderem Interesse										
Neurologische Ereignisse	0,1859	0,4207	0,3649	0,0931	0,4727	0,5470	0,4791	0,0233	0,1050	0,3939
Zytokinfreisetzungssyndrom	0,7595	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9300	n. b.

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
Medikationsfehler	0,7595	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9300	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse										
Neurologische Ereignisse	0,9320	n. b.	0,3592	n. b.	0,4365	n. b.	n. b.	0,1147	0,0570	0,5129
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Medikationsfehler	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE von besonderem Interesse (beschleunigt berichtet)										
Neurologische Ereignisse	0,9362	n. b.	0,3251	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,2048	n. b.
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Medikationsfehler	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE nach SOC / PT										
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>										
Obstipation	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Übelkeit	0,3867	n. b.	0,7840	n. b.	0,5246	n. b.	n. b.	0,0704	0,8854	n. b.
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>										
Gesamt (SOC)	0,7156	n. b.	0,2830	0,5185	0,0964	0,3369	n. b.	0,0020	0,1830	0,2082
Fieber	n. b.	n. b.	0,2644	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,4019	0,6606	n. b.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>										
Gesamt (SOC)	0,0757	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,5186	0,1364	n. b.
Zytokinfreisetzungs-Syndrom	0,7595	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9300	n. b.

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
<i>Untersuchungen</i>										
Aspartataminotransferase erhöht	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Leukozytenzahl erniedrigt	0,3770	0,5200	0,3958	0,6620	0,8234	0,4265	0,8980	0,3408	0,7872	0,6860
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	0,0252	n. b.	0,0097	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,8254	0,2446	n. b.
Rückenschmerzen	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schmerz in einer Extremität	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems	0,3622	0,5348	0,2350	0,1783	0,5225	0,8531	0,5841	0,0228	0,1626	0,3981
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>										
Tremor	0,3581	n. b.	0,6406	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9116	0,1724	n. b.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	0,2081	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,1318	0,4245	n. b.
Schlaflosigkeit	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Gefäßerkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	0,6647	n. b.	0,0239	n. b.	0,0764	n. b.	n. b.	0,0327	0,7764	n. b.
Hypertonie	0,9999	n. b.	0,1541	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,1484	n. b.	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC / PT										
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>										
Gesamt (SOC)	0,4429	0,3936	0,7512	0,5716	0,5066	0,2288	0,2779	0,3501	0,6099	0,9942

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
Anämie	0,2789	0,0144	0,4589	n. b.	0,7386	n. b.	0,9167	0,5848	0,2689	0,3220
<i>Untersuchungen</i>										
Neutrophilenzahl erniedrigt	0,5149	0,6321	0,4635	0,5963	0,9319	0,9476	0,5012	0,5915	0,5859	0,4276
Leukozytenzahl erniedrigt	0,3521	0,4605	0,4651	0,6453	0,5592	0,4310	0,6930	0,4115	0,9378	0,6501
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>										
Gesamt (SOC)	0,6399	n. b.	0,6204	n. b.	0,7740	n. b.	n. b.	0,1768	0,5195	n. b.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Beschleunigt berichtete UE nach SOC / PT										
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	0,4911	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,1617	n. b.
Fieber	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Untersuchungen</i>										
Gesamt (SOC)	0,2484	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,8285	0,7126	n. b.
Alaninaminotransferase erhöht	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Endpunkt	Alter Kategorie 1	Alter Kategorie 2	Geschlecht	Region	Vorherige alloHSZT	Ethnie	Abstammung	CD20-Status	Rituximab-Gabe	MRD-Status
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	0,9203	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,9765	n. b.
Aphasie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>										
Gesamt (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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 Kaplan-Meier Plots interagierender Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

4.3.1.3.4.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Für die Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-45).

4.3.1.3.4.2 Subgruppenanalysen zu RFS – RCT

Für die Subgruppenanalyse von RFS war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-45).

4.3.1.3.4.3 Subgruppenanalysen zu sicherheitsrelevanten Endpunkten – RCT

Gesamtraten

Für die Subgruppenanalyse von Gesamtraten UE war das Ergebnis des Interaktionstests für keine der Subgruppen signifikant (vgl. Tabelle 4-45).

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum Endpunkt UE von besonderem Interesse aus RCT (E1910) mit dem zu vergleichenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppen- kategorie	Blinatumomab + Chemotherapie	Chemotherapie	Behandlungseffekt E1910		
	Ereignisraten n/N (%)	Ereignisraten n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Neurologische Ereignisse					
CD20-Status; p-Wert der Interaktion: 0,0233					
Positiv	50/74 (67,6)	22/70 (31,4)	2,15 [1,47; 3,14] < 0,0001	4,55 [2,25; 9,16] < 0,0001	0,36 [0,21; 0,51] < 0,0001
Negativ	40/72 (55,6)	26/56 (46,4)	1,20 [0,84; 1,70] 0,3136	1,44 [0,72; 2,91] 0,3061	0,09 [-0,08; 0,27] 0,3036

Für Neurologische Ereignisse war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe CD20-Status statistisch signifikant ($p = 0,0233$). Da keine der Subgruppenkategorien einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied aufweist, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Häufige UE nach SOC und PT

Die Subgruppenanalysen 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 4-47: 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.**

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

Tabelle 4-48: 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		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen 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 4.3.1.3.4.

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 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-21 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 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-55: 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 4-55 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 4.3.1.3.4.***

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 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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 4.3.1.3.4.***

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 neu diagnostizierte Erwachsene mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie E1910. Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Die Studie E1910 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studie wurden anhand des CONSORT überprüft und als hoch eingestuft (Anhang 4-E). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, sodass weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber verblindet waren. Da alle Endpunkte mit objektiven und adäquaten Methoden erhoben und gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurden, ist trotz fehlender Verblindung nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen. Es liegen auch keine sonstigen

Anzeichen für eine Verzerrung der Studienergebnisse vor. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft, die qualitative Ergebnissicherheit ist als hoch einzuschätzen.

Validität der Endpunkte

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

In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-17). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse nicht erfasst, ebenso wie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten. SUE wurden in Form von Expedited UE erhoben, es bestanden jedoch Unterschiede bei der Definition und Erfassung dieser Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarm, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-5).

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studie und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als **Hinweis** einzustufen. Diese Einschätzung wurde vom G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung bestätigt (1).

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 für neu diagnostizierte Erwachsene mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie beurteilt wurde, sind in Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie E1910

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Mortalität		Erheblicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,47 [0,30; 0,74]; < 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [4,2; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 79,1 [71,4; 85,0] vs. 58,3 [48,8; 66,7]	
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,44 [0,25; 0,76]; 0,001 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,5; n. b.] 5-Jahres-Überlebensrate in % [95 %-KI]: 82,4 [73,7; 88,4] vs. 62,5 [52,0; 71,3]	
Morbidität		
RFS		Beträchtlicher Zusatznutzen
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,35; 0,81]; 0,003 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [3,7; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	
MRD-negative Patientinnen und Patienten	HR [95 %-KI]: 0,53 [0,32; 0,88]; 0,006 Median (Jahre) [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] vs. n. b. [5,1; n. b.] 5-Jahres-RFS-Rate in % [95 %-KI]: 75,6 [67,8; 81,8] vs. 57,2 [47,9; 65,4]	

Kategorie Endpunkt	Blinatumomab + Chemotherapie vs. Chemotherapie ^a	Ausmaß des Zusatz- nutzens
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
MRD-positive und MRD- negative Patientinnen und Patienten	Die Daten bestätigen das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Blinatumomab. Es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte berichtet.	Kein zusätzlicher Schaden
MRD-negative Patientinnen und Patienten		
Die Analysen der Mortalität und des RFS für MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten basieren auf dem Step 3 Analysis Set und für MRD-negative Patientinnen und Patienten auf dem FAS. Die Analyse der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf dem Step 3-SAS und dem SAS. Die Analyse-Sets sind in Tabelle 4-14 beschrieben.		
a: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre), CD20-Status (positiv vs. negativ vs. nicht erhoben), Rituximab-Verwendung (ja vs. nein vs. nicht erhoben) und Absicht, eine alloHSZT zu erhalten (ja vs. nein).		
Quelle: (6)		

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

Mortalität

Die Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung (2). Die Langzeitüberlebensrate liegt bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 55 Jahren bei etwa 60 % bis 70 % (2). Rezidive treten in der Regel bis zu 5 Jahre nach Diagnose auf, danach nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab, sodass eine Heilung angenommen werden kann. Der Therapieanspruch mit Blinatumomab ist kurativ (2, 3).

In der Studie E1910 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen und Patienten im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 79,1 % und liegt damit deutlich über der entsprechenden Rate unter Behandlung mit einer Chemotherapie (58,3 %). Somit ist anzunehmen, dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten als geheilt betrachtet werden kann. Das Risiko zu versterben konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mehr als halbiert werden (HR: 0,47; 95 %-KI [0,30; 0,74]; $p < 0,001$). Während des Beobachtungszeitraumes der Studie E1910 verstarben im Blinatumomab + Chemotherapie-Arm 30 von 152 Patientinnen und Patienten (19,7 %), und mit 53 von 134 Patientinnen und Patienten (39,6 %) annähernd doppelt so viele im Chemotherapiearm. Diese Ergebnisse konnten in der Analyse von MRD-negativen Patientinnen und Patienten bestätigt werden (HR: 0,44; 95 %-KI [0,25; 0,76]; $p = 0,001$).

Fazit zur Mortalität

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie als Konsolidierung führt zu einer wesentlichen und bisher nicht erreichten, statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in

den ersten Jahren auf. Spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2). Somit zeigt sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Heilungsrate für diese Patientinnen und Patienten. Damit besteht ein **erheblicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das Gesamtüberleben.

Morbidität

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

Die rezidivfreie Überlebenszeit konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie statistisch signifikant verlängert werden (HR: 0,53; 95 %-KI [0,35; 0,81]; $p = 0,003$). Die 5-Jahres-RFS-Rate der Patientinnen und Patienten betrug unter Blinatumomab + Chemotherapie 75,6 % gegenüber 57,2 % unter Chemotherapie allein. Rezidive traten unter Blinatumomab + Chemotherapie bei 36 von 152 (23,7 %) auf. Unter Chemotherapie allein erlitten 56 von 134 Patientinnen und Patienten (41,8 %) ein Rezidiv bzw. verstarben. Vergleichbare Ergebnisse werden auch in der Analyse von MRD-negativen Patientinnen und Patienten (HR: 0,53; 95 %-KI [0,32; 0,88]; $p = 0,006$) gezeigt.

Fazit zur Morbidität

Die Behandlung mit Blinatumomab + Chemotherapie führt zu einer deutlichen Verbesserung der rezidivfreien Überlebenszeit der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL. Die in dieser Indikation als relevant erachtete Zeitspanne des RFS von 5 Jahren nach erreichter Remission, um bei Patientinnen und Patienten von einer erfolgreichen **Heilung** auszugehen, wird bei einer Therapie mit Blinatumomab + Chemotherapie signifikant häufiger erreicht als mit Chemotherapie allein. Dies bedeutet eine wesentliche Verbesserung des primären Therapieziels durch die Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit die Chance auf Heilung zu erhöhen. Es zeigt sich zusammenfassend für diese gleichgerichteten Effekte ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie für das RFS in der Nutzenkategorie Morbidität.

Sicherheit

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

Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime war die Dauer der Konsolidierungstherapie und somit die Beobachtungsdauer zu sicherheitsrelevanten Endpunkten im Blinatumomab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum alleinigen Chemotherapiearm mehr als doppelt so lang (Tabelle 4-17). 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. Nach Unterbrechung von Blinatumomab klingen durch die sehr kurze Halbwertszeit des Arzneimittels (ca. 2 Stunden) unerwünschte Wirkungen nach Absetzen in der Regel rasch ab (4, 5).

Fazit zur Sicherheit

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

Subgruppen

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

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie E1910 wurden überwiegend US-amerikanische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ein Abgleich der Studienpopulation mit einem vergleichbaren deutschen Patientenkollektiv zeigt weitgehend homogene Patientencharakteristika und unterstützt damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Zudem entspricht das in der Studie E1910 eingesetzte Chemotherapieregime den in Deutschland sowie international etablierten Therapieoptionen; trotz zahlreicher internationaler ALL-Therapieprotokolle gilt keines als überlegen oder als Standard (2, 23, 24). Insgesamt ist die Studie E1910 aufgrund ihrer Populations- und Therapieregimecharakteristika geeignet, den Zusatznutzen von Blinatumomab in der Konsolidierungstherapie gegenüber einer alleinigen Konsolidierungschemotherapie im deutschen Versorgungskontext zu bewerten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit (2). Die verlorenen Lebensjahre werden in Deutschland bei Erwachsenen auf 26 Jahre geschätzt; das sind wesentlich mehr Jahre als beim Non-Hodgkin-Lymphom (13 Jahre), bei Krebserkrankungen der Prostata (6 Jahre), der Lunge (12 Jahre) oder der Brust (14 Jahre) (7). Der zentrale therapeutische Bedarf bei der ALL ergibt sich aus der erheblichen Verschlechterung der Prognose für Patientinnen und Patienten mit jedem Rezidiv (8). Die Überlebensraten im ersten, zweiten und dritten oder weiteren Rezidiv betragen nach einem Jahr nur 26 %, 18 % und 15 %. Die entsprechenden 3-Jahres-Überlebensraten liegen sogar bei nur noch 11 %, 6 % und 4 % (8). Die Bedeutung einer Heilung, und damit der Vermeidung eines Rezidivs der ALL, das eine erneute, noch intensivere chemotherapeutische Behandlung erfordern würde, ist daher nicht hoch genug einzuschätzen.

Mit Blinatumomab als Konsolidierung ist es möglich, Patientinnen und Patienten mit einer gut verträglichen Immuntherapie eine wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Die Studie E1910 zeigt eine wesentliche und bisher nicht erreichte, statistisch signifikante

Verlängerung der Überlebenszeit. Bei der ALL treten Rezidive insbesondere in den ersten Jahren auf, spätestens 5 Jahre nach Erstdiagnose nimmt die Rezidivwahrscheinlichkeit stark ab (2), sodass die Therapie mit Blinatumomab die Chance auf eine Heilung deutlich erhöht. Der G-BA hat die Bedeutung von Blinatumomab in dieser Indikation mit einem **beträchtlichen** Zusatznutzen im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (1).

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

- Deckung eines hohen therapeutischen Bedarfs bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation mit einer seltenen malignen Erkrankung
- Statistisch signifikante, erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (5-Jahres-Überlebensrate: 79,1 % unter Blinatumomab + Chemotherapie vs. 58,3 % unter Chemotherapie allein; mit einer Reduktion des Sterberisikos um 53 %
- Statistisch signifikante, beträchtliche Verbesserung des RFS (5-Jahres-RFS-Rate: 75,6 % vs. 57,2 %; das Ereignisrisiko (Rezidiv oder Tod) wurde um 47 % reduziert.
- Bestätigung des bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofils von Blinatumomab.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der Studie E1910 sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als **Hinweis** einzustufen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität und Morbidität sowie einem bekannten und gut beherrschbaren Sicherheitsprofil für neu diagnostizierte erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Neu diagnostizierte Erwachsene mit einer Ph- CD19+ B-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

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

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

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

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

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

Online Quelle:

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

Monografie:

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

Buchbeitrag

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

Unveröffentlichter Studienbericht

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Blinatumomab (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7404/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
2. 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]
3. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S et al. 2024. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 143(19): 1903-30. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023023568>
4. 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]
5. 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>
6. Amgen Inc. 2023. Studienbericht Studie E1910: A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Primary Analysis. 18.10.2023. Data on file.
7. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM et al. 2015. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. Cancer Causes Control. 26(11): 1627-42. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
8. Gökbüget 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>
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. 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]

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiert / refraktär, 0 ≤ 25 Jahre). . Stand: 15.02.2024. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10243/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-976_TrG.pdf [Abgerufen am: 30.10.2025]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)). Stand: 03.12.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.11.2025]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). Stand: 14.05.2020. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.10.2025]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V. Blinatumomab. (Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert). Stand: 21.08.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11839/2025-08-21_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-1179_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten) (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab-D-429.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
17. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ et al. 2024. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 391(4): 320-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
18. ClinicalTrials.gov 2025. A Phase III Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Stand: 28.11.2025. [online] URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02003222> [Abgerufen am: 17.03.2026]
19. Amgen GmbH 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 4F. Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Stand: 18.02.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8542/2025_02_18_Modul4F_Blinatumomab.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab. Neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, Ph-, CD19+, neu diagnostiziert. Stand: 02.06.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8544/2025-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab_D-1179.pdf [Abgerufen am: 20.03.2026]
21. Eastern Cooperative Oncology Group - American College of Radiology Image Network (ECOG-ACRIN) Cancer Research Group 2023. A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Appendix 16.1.1 Protocol and Amendments. In Amgen Inc. (Hrsg.), Clinical Study Report CSR - E1910. Data on file.
22. German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) 2024. Therapieergebnisse bei der ALL des Erwachsenen nach MRD-Ansprechen und Darstellung der Häufigkeiten im GMALL-Register. Data on file.
23. 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]
24. Jabbour EJ, Kantarjian HM, Gökbuget N et al. 2024. Frontline Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia treatment and the emerging role of blinatumomab. Blood Cancer Journal. 14(1): 203. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-024-01179-4>
25. Amgen Inc. 2023. Statistischer Analyseplan Studie E1910: A Phase 3 Randomized Trial of Blinatumomab for Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. 31. Mai 2023. Data on file.
26. Amgen GmbH 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Blinatumomab (BLINCYTO®). Modul 4 F, Anhang 4-G. Zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter und Säuglingen mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer ALL. Stand: 18.02.2025. [online] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8543/2025_02_18_Modul4F_Blinatumomab_Anhang_4_G.pdf [Abgerufen am: 07.05.2026]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

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

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

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to March 16, 2026 [ppezv];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	1946 to March 16, 2026;	
Suchfilter	Filter nach Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acute lymphoblastic leukemia.mp. or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	50.818
2	(acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	6.160
3	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia.mp. or exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	3.682
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	386.503
5	("B cell ALL" or "B-cell ALL" or "B ALL" or "B-ALL" or "Pre B ALL" or "Pre-B ALL").mp.	58.167
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	15.599.207
7	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp	1.325
8	(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or "853426-35-4" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538).mp.	45
9	7 or 8	1.353
10	6 and 9	1.219
11	Randomi#ed controlled trial.pt.	657.139
12	Randomi#ed.mp.	1.248.611
13	placebo.mp.	276.363
14	11 or 12 or 13	1.319.244
15	10 and 14	64

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2026 [cctz];	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.03.2026	
Zeitsegment	January 2026;	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	acute lymphoblastic leukemia.mp. or exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	3.579
2	(acute lymphoid leukemia or acute lymphocytic leukemia or acute lymphatic leukemia or acute lymphocyte leukemia).mp.	333
3	Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia.mp. or exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	87
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	18.141
5	("B cell ALL" or "B-cell ALL" or "B ALL" or "B-ALL" or "Pre B ALL" or "Pre-B ALL").mp.	5.715
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23.449
7	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*).mp.	166
8	(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or "853426-35-4" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538).mp.	8
9	7 or 8	166
10	6 and 9	164

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Condition or disease:	-
	Intervention/treatment:	-
	Other terms	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538
Treffer	177	

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

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	17.03.2026	
Suchstrategie	Blinatumomab OR Blina* OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103" OR "853426-35-4" OR MEDI-538 OR "MEDI 538" OR MEDI538	
Treffer	49	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Dinner S, Sun Z, Paietta E et al. 2025. Addition Of Blinatumomab To Consolidation Therapy For Younger Adults (BCR: ABL1-Negative B-Acute Lymphoblastik Leukemia (ALL) On The ECOG-ACRIN E1910 Phase III Trial. HemaSphere, 2025, 9, 26-28 added to CENTRAL: 30 November 2025 Issue 11. http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/hem3.70151	A6 anderer Publikationstyp
2.	Liedtke M, Sun Z, Litzow MR et al. 2024. Assessment of Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation By Treatment Arm in Newly Diagnosed Measurable Residual Disease Negative Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Randomized to Conventional Chemotherapy +/- Blinatumomab in the ECOG-ACRIN E1910 Phase III National Clinical Trials Network Trial. Blood. 144: 779. http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2024-207557	A6 anderer Publikationstyp
3.	Podoltsev NA, Sun Z, Litzow MR et al. 2024. Addition of Blinatumomab to Consolidation Therapy Among Older Newly Diagnosed Patients (pts) with BCR::ABL1 Negative B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in the ECOG-ACRIN E1910 Randomized Phase III Trial. Blood. 144(Supplement 1): 4211. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-207143	A6 anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	177	176 (Nr. 1 – 176)	1
CTIS	16	16 (Nr. 177 – 192)	0
EU-CTR	49	49 (Nr. 193 – 241)	0
Summe	242	241	1

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.	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
4.	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
5.	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
6.	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
7.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	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
9.	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
10.	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
11.	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
12.	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
13.	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
14.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	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
16.	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
17.	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
18.	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
19.	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
20.	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
21.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22.	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
23.	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
24.	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
25.	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
26.	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
27.	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
28.	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
29.	NCT03298412	A Phase 2 Open-Label Study to Determine the Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease in Subjects With High-risk Diffuse Large B-cell Lymphoma Post-autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation.. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03298412	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
30.	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
31.	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
32.	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
33.	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
34.	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
35.	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
36.	NCT03518112	Phase II Study of the Combination of Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03518112	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	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
38.	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
39.	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
40.	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
41.	NCT03628053	Tisagenlecleucel Versus Blinatumomab or Inotuzumab for Adult Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Open Label, Multicenter, Phase III Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03628053	A1 andere Population
42.	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
43.	NCT03709719	A Phase II Study to Evaluate the Safety and the Efficacy of a Blinatumomab Based Consolidation and Maintenance in Patients With High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL). GRAALL-QUEST. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03709719	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
44.	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
45.	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
46.	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
47.	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
48.	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
49.	NCT00676871	A Phase 1/2, Open-Label, Single-Arm, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of Continuous Intravenous Infusion of the Bispecific T-Cell Engager MEDI-538 In Adults With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)Who Have Residual Disease Following Previous Therapy for CLL. ClinicalTrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00676871	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	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
51.	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
52.	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
53.	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	A2 andere Intervention
54.	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
55.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56.	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
57.	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
58.	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
59.	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
60.	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
61.	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
62.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
63.	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
64.	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
65.	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
66.	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
67.	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
68.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69.	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	A1 andere Population
70.	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
71.	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
72.	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
73.	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
74.	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
75.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	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
77.	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
78.	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
79.	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
80.	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	A6 anderer Publikationstyp
81.	NCT05029531	Prospective Single Group Study Combined Immuno-hemotherapy for Patients With B-linear Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed From 0 to 365 Days of Life (ALL-Baby-2021). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05029531	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	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
83.	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
84.	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
85.	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
86.	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
87.	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
88.	NCT05557110	A Multicenter, Single-arm, Open-end Study of Reduced-dose Chemotherapy Followed by Blinatumomab in Induction Therapy of Newly Diagnosed Non-elderly Philadelphia Chromosome Negative Acute B Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05557110	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	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	A2 andere Intervention
90.	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
91.	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
92.	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
93.	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
94.	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
95.	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
96.	NCT06054113	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics (PK) of Blinatumomab in Chinese Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory B Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06054113	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
97.	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
98.	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
99.	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
100.	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
101.	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
102.	NCT06124157	An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab in Patients With Newly-Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive or ABL-Class Philadelphia Chromosome-Like B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06124157	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	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
104.	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
105.	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
106.	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
107.	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
108.	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
109.	NCT06308588	Phase I/II Study of the Combination of Blinatumomab and Asciminib in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06308588	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	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
111.	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
112.	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
113.	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
114.	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
115.	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
116.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	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
118.	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
119.	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
120.	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
121.	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
122.	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
123.	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
124.	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
125.	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
126.	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
127.	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
128.	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
129.	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
130.	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
131.	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
132.	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
133.	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
134.	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
135.	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
136.	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
137.	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	A6 anderer Publikationstyp
138.	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
139.	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
140.	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
141.	NCT06985485	Sequential Blinatumomab and Inotuzumab Ozogamicin Immunotherapy in Newly Diagnosed B-ALL Patients Unfit/Fit-Declined for Intensive Chemotherapy: A Prospective, Open-Label, Single-Arm Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06985485	A5 anderer Studientyp
142.	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
143.	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
144.	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
145.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	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
147.	NCT02013167	A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02013167	A1 andere Population
148.	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	A3 andere Vergleichstherapie
149.	NCT07052370	TCR $\alpha\beta$ -depleted Progenitor Cell Graft With Early Memory T-cell DLI, Plus Selected Use of Blinatumomab, in naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07052370	A5 anderer Studientyp
150.	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
151.	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
152.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153.	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
154.	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
155.	NCT07152041	A Phase 3, Multicenter Trial for Pediatric Philadelphia Chromosome-positive B-Acute Lymphoblastic Leukemia - 2025 Project. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07152041	A5 anderer Studientyp
156.	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
157.	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
158.	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
159.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	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
161.	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	A3 andere Vergleichstherapie
162.	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	A5 anderer Studientyp
163.	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
164.	NCT07283640	A Phase IB Trial of Subcutaneous Blinatumomab in Combination With Revumenib for Patients With KMT2A-rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07283640	A5 anderer Studientyp
165.	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
166.	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
167.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
168.	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
169.	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
170.	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
171.	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
172.	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
173.	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	A1 andere Population
174.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
175.	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
176.	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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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
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	A6 anderer Publikationstyp
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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	A1 andere Population
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	A1 andere Population
190.	2024-517966-40-00	A multicentre, randomized trial in adults with de novo Philadelphia-Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia to assess the efficacy of ponatinib versus imatinib in combination with low-intensity chemotherapy, to compare end of therapy with indication for SCT versus TKI, blinatumomab and chemotherapy in optimal responders and to evaluate blinatumomab in suboptimal responders (GMALL-EVOLVE). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517966-40-00	A1 andere Population
191.	2025-520982-39-00	AALL2131/EsPhALL2022, An International Pilot Study of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitor with Blinatumomab in Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive or ABL-class Philadelphia Chromosome-Like B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-520982-39-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
192.	2025-523061-22-00	A Phase II, Open-Label, Single-Center, Single-Arm Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Blinatumomab for Treatment of Patients with Autoimmune B-Cell driven Diseases including Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Systemic Sclerosis (SSc) and Granulomatous Polyangiitis (GPA). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2025-523061-22-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
193.	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
194.	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
195.	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
196.	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
197.	2016-002044-16	A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002044-16	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
198.	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
199.	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
200.	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
201.	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
202.	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
203.	2006-006520-19	An open-label, multicenter phase II study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the bi-specific T-cell engager (BITE) MT103 in patients with minimal residual disease (MRD) of positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006520-19	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
204.	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
205.	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
206.	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
207.	2020-004498-29	Phase 3 Randomized, Controlled Study of Blinatumomab Alternating With Low-intensity Chemotherapy Versus Standard of Care for Older Adults With Newly Diagnosed Philadelphia-negative B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Safety Run-in (Golden Gate Study). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004498-29	A6 anderer Publikationstyp
208.	2021-001384-25	An open label, phase I/II study of Venetoclax in addition to Blinatumomab immunotherapy in adult patients with relapsed/refractory B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001384-25	A5 anderer Studientyp
209.	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
210.	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
211.	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
212.	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
213.	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
214.	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
215.	2015-003252-40	Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003252-40	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
216.	2013-000536-10	A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000536-10	A1 andere Population
217.	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
218.	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
219.	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
220.	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
221.	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
222.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
223.	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
224.	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
225.	2016-001991-31	Phase IIIb 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
226.	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
227.	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
228.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
229.	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
230.	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
231.	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
232.	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
233.	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
234.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
235.	2019-001575-37	Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 17.03.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001575-37	A1 andere Population
236.	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
237.	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
238.	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
239.	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
240.	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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
241.	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 4-60 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 4-60 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 4-60 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie E1910

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Fragestellung E1910 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationschemotherapie mit und ohne Blinatumomab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter breakpoint cluster region (BCR)-Abelson-Leukämie-Gen (ABL)-negativer B-Vorläufer-ALL, untersucht werden soll. Primäres Studienziel: Primäres Studienziel ist ein Vergleich des Gesamtüberlebens von Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie keine MRD aufwiesen. Sekundäre Studienziele: • Vergleich von RFS zwischen den Behandlungsarmen bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ sind • Gesamtüberleben und RFS bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten (Step 3), die nach 2 Zyklen Blinatumomab MRD-negativ wurden, im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung MRD-negativ waren und nach 2 Zyklen Blinatumomab oder der Konsolidierung MRD-negativ blieben. • Untersuchung der Toxizität von Blinatumomab bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten haben. • Untersuchung der Toxizität des Chemotherapieregimes bei Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beschreibung des Gesamtüberlebens und RFS bei Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab eine alloHSZT erhalten. Hypothese: Nullhypothese: Bei Patientinnen und Patienten, die nach Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie MRD-negativ sind, unterscheidet sich das Risiko zu versterben zu keinem Zeitpunkt zwischen einer Kombinationschemotherapie mit oder ohne Blinatumomab versus Alternativhypothese: Das Risiko, zu irgendeinem Zeitpunkt zu versterben, unterscheidet sich bei diesen Patientinnen und Patienten zwischen beiden Behandlungsarmen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie Patientinnen und Patienten, die nach der Induktionstherapie (Arm A bzw. Step 1) eine unvollständige komplette Remission (complete remission incomplete, CRi) oder komplette Remission (complete remission, CR) erreichten und anschließend Hochdosis-Methotrexat zur Intensivierungstherapie erhielten (Arm B bzw. Step 2), wurden zur Konsolidierungstherapie in Step 3 randomisiert bzw. registriert. MRD-negative Patientinnen und Patienten wurden in die Konsolidierungstherapie (entweder Arm C: Blinatumomab + Chemotherapie oder Arm D: Chemotherapie) randomisiert. MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden in die Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) registriert. Die in früheren Protokollversionen erlaubte Randomisierung von MRD-positiven Patientinnen und Patienten führte dazu, dass einige MRD-positive Patientinnen und Patienten eine Behandlung in der Konsolidierungstherapie erhielten. Die Behandlung in der Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie bzw. Chemotherapie) wird als Step 3 bezeichnet. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (Blinatumomab + Chemotherapie) wurden zur Konsolidierung mit 2 Zyklen Blinatumomab, gefolgt 3 Zyklen Chemotherapie, einem weiteren Zyklus Blinatumomab, einem Zyklus Chemotherapie und nochmals einem Zyklus Blinatumomab behandelt. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Chemotherapie) erhielten die gleichen 4 Zyklen einer Konsolidierungstherapie wie im Interventionsarm. Alternativ konnte bei Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders im Interventionsarm nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (bis nach dem 2. Chemotherapiezyklus) und im Kontrollarm zu jedem Zeitpunkt (bis nach dem 3. Chemotherapiezyklus) eine alloHSZT durchgeführt werden. Patientinnen und Patienten, die die Konsolidierungstherapie abschlossen (sowohl mit Blinatumomab + Chemotherapie als auch mit Chemotherapie), wurden mit einer Erhaltungstherapie (Arm E oder Step 4) weiter behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die erste Patientin oder der erste Patient wurde am 19.05.2014 randomisiert. Das ursprüngliche Studienprotokoll ist auf den 15.08.2013 datiert und es gab insgesamt 18 Addenda. Die nachfolgende Übersicht ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen. Eine vollständige Übersicht ist den Studienprotokollen zu entnehmen. Protokoll-Addendum 1 (11.01.2014) • Austausch der bisherigen Version gegen die aktualisierte Version 2.1 von comprehensive adverse event and potential risks (CAEPR) Protokoll-Addendum 2 (01.05.2014) • Entfernung von Referenzen und Informationen zu E3903 und Ergänzung von Informationen hinsichtlich der Vorregistrierung aufgrund der Beendigung von E3903; Ergänzung eines neuen Abschnitts 4.1 „Pre-Registration“ • Ergänzung eines Step 0 bezogen auf die zusätzliche Vorregistrierung Protokoll-Addendum 3 (24.11.2014) • Angabe der Zykluslänge in Tagen für jeden Zyklus gemäß den Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)-Empfehlungen • Vollständige Überarbeitung des Appendix, um den revidierten CTEP-Leitlinien für Blinatumomab zu entsprechen Protokoll-Addendum 4 (18.03.2015) • Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.2 von CAEPR vom 11.02.2015 Protokoll-Addendum 5 (07.04.2015) • Ergänzung von Gesamtbilirubin im Serum als Einschlusskriterium für die Induktionstherapie • Beschleunigte Berichterstattung (expedited reporting) für Infektionen und 96-Stunden-Infusionen Protokoll-Addendum 6 (27.04.2016) • Ergänzung eines sekundären Ziels: RFS • Ergänzende Informationen zu den Laboruntersuchungen vor der Registrierung, der Bestimmung von Bilirubin und den Liquor-Untersuchungen Protokoll-Addendum 7 (18.11.2016) • Canadian Cancer Trials Group zu den Studienteilnehmern hinzugefügt • Ergänzung von Methotrexat i.t. im Behandlungsplan gemäß Standardpraxis • Ergänzung von Methotrexat i.t. zur Erhaltungstherapie gemäß der Standardpraxis • Korrektur des Behandlungsplans mit Cytarabin im Konsolidierungszyklus 3 gemäß Studienschema und Abschnitt 5 Protokoll-Addendum 8 (04.01.2017) • Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.3 von CAEPR vom 28.07.2016 Protokoll-Addendum 9 (13.03.2017) • Ergänzung eines Behandlungsplans mit Rituximab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ergänzung von Rituximab und CD20 als Stratifizierungsfaktoren - Änderung der Einschlusskriterien: Erweiterung der Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit bekannter Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion Protokoll-Addendum 10 (09.06.2017): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 11 (18.08.2017): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 12 (27.10.2017) - Revidierte Induktionstherapie – Zyklen 1-2, Ergänzung der Methotrexat-Verabreichung um +/- 1 Tag. Revidierte Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) – Zyklen 1, 2, 3 und 5, und Konsolidierungstherapie (Chemotherapie), Zyklen 1-4 Ergänzung der Methotrexat-Verabreichung, um +/- 1 Tag - Ergänzung des Hinweises auf die Verabreichung von Hydroxyurea und Kortikosteroide vor der protokollgemäßen Therapie - Klärung der Zulassungskriterien für die Durchführung von Knochenmarksbiopsien und -aspiraten, um mit den Parametern in Abschnitt 7.1 übereinzustimmen - Neuformulierung der ausschließenden Behandlungsschemata für HIV-positive Patientinnen und Patienten gemäß den CTEP-Empfehlungen, die mit der Genehmigung von Addendum 9 vorgelegt wurden. - Aktualisierung der folgenden Abschnitte gemäß der überarbeiteten cancer trials support unit (CTSU)-Sprache: CTEP-Registrierungsverfahren, Herunterladen von Dokumenten zur Standortregistrierung, Anforderungen für die Studie E1910-Standortregistrierung, Einreichung von Zulassungsunterlagen, erforderliche protokollspezifische Zulassungsunterlagen, Überprüfung des Registrierungsstatus des Standorts und Patientenregistrierung - Ergänzung des Hinweises zu Fällen von Natriumbicarbonat-Knappheit - Überarbeitung des abschließenden Hinweises zur Mercaptopurin-Dosierung bei Allopurinol-Verabreichung, um mit Abschnitt 8.10.7 übereinzustimmen - Überarbeitung zur Klärung der Wiederherstellungskriterien für die absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC)- und die Thrombozytenwerte, in Übereinstimmung mit den Kriterien der anderen Zyklen. Der Absatz zu den Blinatumomab-Infusionsbeuteln wurde überarbeitet, um Informationen über 7-Tage-Infusionen (16 Stunden) mit bakteriostatischem Natriumchlorid zu ergänzen - Einfügen von Abschnitt 9.2 „Summary of Design Changes and Rationale“ zur Begründung des erhöhten Stichprobenumfangs und um die Studienstatistiken zum Stand vom 8. August 2017 einzuschließen. Die nachfolgenden Abschnitte wurden entsprechend nummeriert. Protokoll-Addendum 14 (23.05.2018) - Aktualisierung des Studien-Flow-Charts:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung MRD-positiv sind, werden zu Step 3 der Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie) zugeteilt. • Patientinnen und Patienten, die nach der Intensivierung MRD-negativ sind, werden zu Step 3 weiter in die Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie oder Chemotherapie) randomisiert. • Entfernung des MRD-Status als Stratifizierungsfaktor • Informationen zur beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA • Änderung der Studienziele: • Neues primäres Zielkriterium 2.1.1: Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten, die nach der Induktion und Intensivierung MRD-negativ sind (aufgrund der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab bei MRD-positiver ALL im März 2018 durch die FDA wurden MRD-positive Patientinnen und Patienten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr randomisiert). • Entfernung der primären Zielkriterien 2.1.2 und 2.1.3: Vergleich der Überlegenheit von Blinatumomab bei MRD-positiven Patientinnen und Patienten • Änderung der sekundären Studienziele 2.2.1 und 2.2.2: Vergleich der Endpunkte bei MRD-negativen anstatt MRD-positiven Patientinnen und Patienten • Änderung der Studienziele bezogen auf Laboruntersuchungen: Vergleich des Gesamtüberlebens und RFS bei Patientinnen und Patienten mit oder ohne BCR-ABL-ähnliche Phänotypen • Überarbeitung von Abschnitt 5.2.1.6.1: Einschluss von Patientinnen und Patienten mit zentralem Nervensystem (ZNS)-Befall der Kategorie 2 (central nervous system involvement category-2, CNS2) • Aufnahme der ursprünglich geplanten statistischen Analysen vor der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA • Anpassung der statistischen Analysen aufgrund der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA • Überarbeitung der Empfehlungen bei Schwangerschaftsverlust und Tod des Neugeborenen gemäß CTCAE v5 Protokoll-Addendum 15 (11.02.2019) • Änderung der Bezeichnung des Studienarms „Course V“ in der Erhaltungstherapie • Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.4 von CAEPR vom 30.10.2018 Protokoll-Addendum 16 (23.09.2019): geringfügige Änderungen Protokoll-Addendum 17 (03.12.2019) • Austausch der bisherigen Version gegen die Version 2.5 von CAEPR vom 04.09.2019 (Abschnitt 5.9) • Ergänzung der Anmerkungen zu den Meldeanforderungen für Infektionen des Grades 4 (Abschnitt 5.9) Protokoll-Addendum 18 (30.01.2023)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ergänzende Information (Abschnitt 5.3.2.2), dass die Behandlung für bis zu 28 Tage ausgesetzt werden kann, wenn die Unterbrechung nicht mit einem UE (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Probleme beim Zugang zur Versorgung) in Zusammenhang steht. Der Grund für die Verzögerung muss in der Patientenakte dokumentiert werden. - Änderungen in Tabelle 5.1: Die Dauer einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE wird in den mittleren 2 Zeilen von 8 bis 14 Tage auf 8 bis 28 Tage geändert. Die Dauer einer Behandlungsunterbrechung aufgrund eines UE wird von > 14 auf > 28 Tage geändert, bevor die Behandlung endgültig abgesetzt werden muss. - Änderung in Abschnitt 5.3.2.2, um die Wiederaufnahme der Behandlung mit Blinatumomab nach weniger als 28 anstatt weniger als 14 Tagen zu ermöglichen. Der ursprüngliche SAP ist auf den 27.01.2023 datiert und es gab vor dem Datenschnitt zum 23.06.2023 2 Amendments. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend zusammengefasst. Amendment 1, Version 2.0 (20.04.2023) - Aktualisierung der Definition von RFS: Zur Zensurierung wird aus Gründen der Konsistenz mit den Zensierungsregeln für das Gesamtüberleben und RFS2 das Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt herangezogen. - Aktualisierung der Stratifizierungsfaktoren wie CD20 und Rituximab: Es wurde die Kategorie „nicht erhoben“ hinzugefügt, da CD20 und Rituximab erst ab Mitte der Studie als Stratifizierungsfaktoren ergänzt wurden. - Definition von Baseline: Als Baseline gilt die letzte Untersuchung am oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3. Damit soll gewährleistet werden, dass der Baseline-Wert den Untersuchungen (z. B. complete blood count [CBC]) ordnungsgemäß am Tag und vor der ersten Dosis in Step 3 zugeordnet wird. Amendment 2, Version 3.0 (31.05.2023) - Aktualisierung der Definition von Baseline für alle randomisierten / registrierten Patientinnen und Patienten: - Alle Variablen mit einem klar definierten Untersuchungszeitpunkt, wenn nicht anders angegeben: Als Baseline gilt die letzte Untersuchung zu oder vor dem Datum der ersten protokollgemäßen Behandlung in Step 3 (einschließlich einer Konditionierung für eine protokollgemäße alloHSZT). Für den Fall, dass keine protokollgemäße Behandlung in Step 3 verabreicht wurde, gilt die letzte Untersuchung zu oder vor dem Datum der Randomisierung / Registrierung für Step 3 als Baseline. - Körperoberfläche (KOF) und Körpergewicht: Die letzte, nicht fehlende Untersuchung vor oder nach dem zuvor genannten Referenzdatum gilt als Baseline. - Laborwerte (Abschnitt 9.6.3): Baseline ist wie oben angegeben definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events, TEAE): Der Hinweis, dass UE in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat Blinatumomab als TEAE gelten, wurde gelöscht, um sicherzustellen, dass nur UE in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung mit Blinatumomab als TEAE gezählt werden. • Definition des Datums des letzten Kontakts: • Entspricht das Datum des letzten Kontakts dem Sterbedatum, gilt der letzte vorherige Kontakt als letztes Datum des letzten Kontakts. • Wenn kein Datum des letzten Kontakts vorliegt (d. h. die Patientin oder der Patient vorzeitig verstorben ist), gilt der Tag vor dem Sterbedatum als Datum des letzten Kontakts (letzter Tag, an dem die Patientin oder der Patient nachweislich noch lebte). • Definition von RFS und RFS2: Bei einigen Patientinnen und Patienten ist bereits vor dem RFS-Referenzdatum ein Rezidiv aufgetreten (d. h. vor dem Zeitpunkt der Randomisierung), sodass diese Patientinnen und Patienten zu Beginn der Untersuchung des RFS nicht rezidivfrei waren. Um sicherzustellen, dass alle Patientinnen und Patienten in die ITT-Analyse eingehen, sollten diese Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des RFS-Referenzdatums zensiert werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Eignungskriterien für Step 1: Kriterien für den Einschluss (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll): • Alter zwischen ≥ 30 und ≤ 70 Jahren (3.2.1) • Erstdiagnose einer B-Zell ALL (B-ALL) mittels Immunphänotypisierung (Knochenmark oder Blut). Patientinnen und Patienten mit myeloischer Antigen-Expression konnten an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, der Immunphänotyp war eindeutig lymphatischer Natur (3.2.1) • Knochenmarksbiopsie oder -aspiration spätestens 1 Woche vor der Registrierung (3.2.2) Zytogenetische Analyse, vorzugsweise von Knochenmark oder zirkulierenden Blutblasten, falls diese in ausreichender Zahl vorhanden waren; Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Testung auf häufige genetische Anomalien bei B-ALL. FISH-Testung auf häufige ALL-Anomalien der B-Linie, einschließlich t(9; 22) (BCR / ABL1), t(12; 21) (ETV6/RUNX1), t(1; 19) (PBX1/TCF3), +4,+10,+17, (Cen4/Cen10/Cen17), t(11q23; var), (MLL), del(9p) (CDKN2A/Cen9) und t(14; var) (immunoglobulin heavy chain, IGH) wird empfohlen. Falls nur wenige zirkulierende Blasten vorhanden waren oder die Knochenmarksprobe ungeeignet war, konnte die Patientin oder der Patient dennoch in die Studie aufgenommen werden (3.2.4). • Laboruntersuchungen innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Registrierung sowie direktes Bilirubin im Serum < 2 mg/dl oder Gesamtbilirubin im Serum ≤ 3 und Serum-Kreatinin < 2 mg/dl (nicht zutreffend bei leukämischer Infiltration der Leber) (3.2.6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Humanes Leukozytenantigen (HLA)-Typisierung (A, B, C, DR und DQ) oder schriftliche Erklärung für das Fehlen der HLA-Typisierung (3.2.7) • Einschluss von Patientinnen und Patienten mit bekannter HIV-Infektion unter den nachfolgend genannten Bedingungen (3.2.9): ○ Keine erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immune deficiency syndrome, AIDS)-bedingten Komplikationen aus der Anamnese bekannt, ausgenommen eine niedrige Zahl an CD4-positive T-Zellen ($< 200/\text{mm}^3$) vor Einleitung der antiretroviralen Kombinationstherapie. Eine niedrige Zahl an CD4-positiven T-Zellen während der Studie sollte nicht als Ausschlussgrund dienen, da diese Folge der Leukämie sein kann. ○ Gesund in Bezug auf die HIV-Erkrankung mit einer fast normalen Lebenserwartung, ausgenommen der Leukämie selbst ○ HIV-Viruslast im Serum < 200 Kopien/mm^3 ○ Behandlung mit antiretroviraler Kombinationstherapie bei minimalem pharmakokinetischen Interaktionspotenzial mit der Studientherapie und minimaler, überlappender Toxizität mit der protokollgemäßen Therapie ○ Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die folgende Arzneimittel erhalten: Protease-Inhibitoren, Arzneimittel zur einmal täglichen Anwendung mit Cobicistat, Stavudin oder Regime mit Stauvidin oder Zidovudin ○ Folgende Regime werden empfohlen: Integrase-Inhibitor Dolutegravir in Kombination mit Disoproxil-Fumarat / Emtricitabin oder in Kombination mit Tenofovir / Alafenamid/ Emtricitabin • Feststellung einer normalen kardialen Ejektionsfraktion vor Einleitung der Behandlung durch eine Radionuklid-Bildgebung (multiple-gated-acquisition, MUGA) oder ein Echokardiogramm innerhalb von 4 Wochen vor der Registrierung (Ejektionsfraktion $\geq 40\%$ in Ruhe oder $\geq 5\%$ Anstieg unter Belastung), fraktionelle Verkürzung im Echokardiogramm $\geq 24\%$ oder innerhalb des institutseigenen Normbereichs (3.2.13) • Frauen im gebärfähigen Alter müssen entweder sexuelle Abstinenz ausüben oder 2 hocheffektive Verhütungsmethoden während und über mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie anwenden (3.2.15). • Negativer Schwangerschaftstest (Blut oder Urin) innerhalb von 2 Wochen vor der Registrierung bei allen Frauen im gebärfähigen Alter. Eine Frau gilt, unabhängig von ihrer sexuellen Orientierung und unabhängig davon, ob sie sich einer Eileiterligatur unterzogen hat, unter den folgenden Bedingungen als gebärfähig: ○ Keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie oder ○ Nicht seit mindestens 24 aufeinander folgenden Monaten in der Menopause (d. h. Menstruation zu irgendeinem Zeitpunkt in den letzten 24 Monaten) (3.2.15) • Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, während und über mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der laut Protokoll vorgegebenen Therapie 2 hocheffektive Verhütungsmethoden anzuwenden (3.2.16) • Männer mit einer schwangeren Partnerin müssen bereit sein, Kondome während sexueller Aktivität zu nutzen während und über mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie (3.2.16). • ECOG Performance Status von 0-3 (3.2.17) • Schriftliche Einverständniserklärung (3.2.18) Wesentliche Ausschlusskriterien (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll): • Patientinnen und Patienten mit reifzelliger B-ALL (Burkitt-ähnliche Leukämien) (3.2.2) • Nachweis des Philadelphia-Chromosoms mittels konventioneller zytogenetischer Methoden, FISH und / oder Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction PCR). Bei negativem Testergebnis mittels konventioneller Methoden war eine zusätzliche Testung mittels FISH oder PCR auf BCR / ABL erforderlich, um okkulte Translokationen auszuschließen (3.2.3) • Patientinnen und Patienten, die für eine weitere aktive Krebserkrankung unter Behandlung stehen (3.2.5). • Patientinnen und Patienten mit anderen Organschäden oder Gesundheitsproblemen, die das Behandlungsergebnis gefährden können (z. B. psychiatrische Erkrankungen, Drogenmissbrauch oder Schwangerschaft) (3.2.8). • Andere hämatologische Erkrankung aus der Anamnese bekannt (3.2.10) • Myokardinfarkt in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb der letzten 3 Monate), nicht kontrollierte kongestive Herzinsuffizienz oder nicht kontrollierte Herzrhythmusstörung (3.2.11) • Frühere oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfall, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Hirnsyndrom, Psychose oder andere bedeutsame ZNS-Erkrankungen (3.2.12). • Nicht kontrollierte, aktive Infektion (3.2.14) • Schwangere oder stillende Frauen aufgrund der teratogenen Chemotherapie sowie Frauen, die während und über mindestens 3 Monate nach Abschluss der laut Protokoll vorgegebenen Therapie schwanger werden oder stillen (3.2.15). Wesentliche Eignungskriterien für die Post-Induktionstherapie vor der Intensivierung – Step 2 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) • ECOG Performance-Status 0-2 (3.3.1) • Erreichen einer CR oder CRi (3.3.2) und Erhalt der CR oder CRi gemäß der Ergebnisse der Bluttests (3.3.3) • Negativer ZNS-Befund (Cerebrospinalflüssigkeit, CSF) in Bezug auf die Leukämie (3.3.4) • Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen in Zusammenhang mit der Induktion (3.3.5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Abklingen jeder bedeutsamen medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.3.6). - Laboruntersuchungen innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Registrierung sowie Serum-Kreatinin $\leq 2,0$ mg/dl, direktes Bilirubin im Serum < 2 mg/dl oder Gesamtbilirubin im Serum ≤ 3 mg/dl und Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) < 3-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (3.3.7) Wesentliche Eignungskriterien vor der Randomisierung oder Zuteilung zur Behandlung mit oder ohne Blinatumomab – Step 3 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) - ECOG Performance Status 0-2 (3.4.1) - Patientinnen und Patienten in Remission gemäß den Ergebnissen der Bluttests sowie Bestätigung der CR oder CRi durch eine erneute Biopsie und Aspiration des Knochenmarks (3.4.2) - Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit der Behandlung (3.4.3) - Abklingen jeder bedeutsamen medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.4.4) - Direktes oder Gesamtbilirubin $< 1,5$-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (sofern nicht im Zusammenhang mit der Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung) und Serum-Kreatinin $< 1,5$-fach der oberen Grenze des Normwertebereichs (innerhalb von höchstens 48 Stunden vor der Randomisierung) (3.4.5) - Die Knochenmarks-Aspirate müssen an das „ECOG-ACRIN LTRL“ zur zentralen Bestimmung der MRD versandt werden (3.4.6) Wesentliche Eignungskriterien für eine alloHSZT (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) - Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders. Hinsichtlich der Spenderin bzw. des Spenders gab es keine Einschränkungen (3.5.1) - Die Patientinnen und Patienten müssen die Eignungskriterien für Step 3 (siehe oben, Nr. 3.4) erfüllen (3.5.2) - Die Patientinnen und Patienten müssen als zuverlässig genug eingeschätzt werden, um die Behandlung, einschließlich des Follow-up einzuhalten, und ein soziales Umfeld haben, das sie dabei unterstützt (3.5.3). Wesentliche Eignungskriterien für die Erhaltungstherapie – Step 4 (Nr. des Kriteriums laut Studienprotokoll) - ECOG Performance Status 0-3 (3.6.1) - Patientinnen und Patienten in Remission gemäß den Ergebnissen der Bluttests sowie Bestätigung der CR oder CRi durch eine erneute Biopsie und Aspiration des Knochenmarks (3.6.2) - Abklingen aller schwerwiegenden Infektionen im Zusammenhang mit der Behandlung (3.6.3) - Abklingen jeder medizinischen Komplikation im Zusammenhang mit der Behandlung (3.6.4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	Die Studie wurde in 77 Studienzentren in den USA, Kanada und Israel durchgeführt. Sponsor der Studie war das NCI. Die ECOG-ACRIN Cancer Research Group war für die Organisation und Überwachung der Studie verantwortlich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Step 1 – Induktionstherapie Zur Induktion erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Standard-chemotherapie über 2,5 Monate gemäß dem Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia (UKALL12) / ECOG2993-Protokoll. Patientinnen und Patienten unter 55 Jahren erhielten zusätzlich Pegaspargase und CD20-positive Patientinnen und Patienten optional Rituximab. Step 2 – Intensivierungstherapie Patientinnen und Patienten, die eine CR oder CRi erreicht hatten, erhielten eine Intensivierung mit Hochdosis-Methotrexat und Pegaspargase zur ZNS-Prophylaxe. Step 3 – Randomisierung – Konsolidierungstherapie (Blinatumomab + Chemotherapie bzw. Chemotherapie) MRD-positive und MRD-negative Patientinnen und Patienten wurden auf Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie oder Chemotherapie allein randomisiert. Nach der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab im März 2018 wurden alle Patientinnen und Patienten mit ALL, die nach der Intensivierung noch MRD-positiv waren, dem Interventionsarm (Blinatumomab+ Chemotherapie) zugeteilt und nicht mehr randomisiert. Nach hämatologischer Erholung von der Intensivierungs-Chemotherapie ($ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 75 \times 10^9/l$) erhielten alle Patientinnen und Patienten des Interventionsarms (Arm C: Chemotherapie in Kombination mit Blinatumomab) insgesamt 4 Zyklen Blinatumomab und 4 Zyklen Chemotherapie in folgender Abfolge: 2 Zyklen Blinatumomab, gefolgt von 3 Zyklen einer Chemotherapie, einem dritten Blinatumomab-Zyklus, einem vierten Zyklus Chemotherapie und einem vierten Blinatumomab-Zyklus. Die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms (Arm D) erhielten die gleichen 4 Chemotherapiezyklen wie die des Interventionsarms. Alternativ konnte bei Verfügbarkeit einer geeigneten Spenderin bzw. eines geeigneten Spenders im Interventionsarm nach den ersten beiden Blinatumomab-Zyklen (bis nach dem zweiten Chemotherapiezyklus) und im Kontrollarm zu jedem Zeitpunkt (bis nach dem dritten Chemotherapiezyklus) eine alloHSZT durchgeführt werden. Dosierungsschemata: • Blinatumomab (4 Zyklen à 42 Tage): jeweils 28 µg/Tag als Dauerinfusion an den Tagen 1-28, gefolgt von einer 2-wöchigen Erholungsphase • Chemotherapiezyklus 1 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Pegaspargase 2.000 internationale Einheiten (IE)/m² (1.000 IE/m² bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren) i.m. oder i.v. an Tag 5 ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapiezyklus 2 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag) ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapiezyklus 3 (42 Tage) ○ Daunorubicin 25 mg/m² als i.v.-Bolusinjektion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Vincristin 1,4 mg/m² (höchstens 2 mg) i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ○ Dexamethason 10 mg/m² (höchstens 20 mg) p.o. an den Tagen 1-7 und 15-21 (nur Tage 1-7 bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 55 Jahren) ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 2 (± 1 Tag) ○ Cyclophosphamid 650 mg/m² i.v. an Tag 29 ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 30-33 und 37-40 ○ 6-Mercaptopurin 60 mg/m² p.o. an den Tagen 29-42 ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 8 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) • Chemotherapiezyklus 4 (28 Tage) ○ Cytarabin 75 mg/m² i.v. oder s.c. an den Tagen 1-5 ○ Etoposid 100 mg/m² i.v. an den Tagen 1-5 ○ Methotrexat 12,5 mg i.t. an Tag 1 (± 1 Tag) ○ Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 5 bei CD20-positiven Patientinnen und Patienten (optional) Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens während der ersten 3 Tage des ersten Blinatumomab-Zyklus und ersten 2 Tage der nachfolgenden 3 Blinatumomab-Zyklen stationär aufgenommen werden. Nachfolgend konnte die Behandlung im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes ambulant fortgesetzt werden. Die Gabe von Blinatumomab sollte nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden. Im Falle einer Unterbrechung der Infusion aus technischen oder logistischen Gründen sollte diese so kurz wie möglich sein und die Infusion zum frühestmöglichen Zeitpunkt fortgesetzt werden. Jede Unterbrechung länger als eine Stunde sollte dokumentiert werden. Die Infusion wurde von der Prüffärztin bzw. vom Prüffarzt erneut eingeleitet, wenn die Unterbrechung länger als 4 Stunden andauerte. Die Patientin oder der Patient wurde nach dem Neustart über Nacht stationär überwacht und am nächsten Tag entlassen, sofern keine Komplikationen aufgetreten waren. Die Infusionsdauer vor und nach der Unterbrechung sollte, wenn möglich, insgesamt 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnte eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Unterbrechungsdauer von maximal 7 Tagen hatte eine Fortführung des Behandlungszyklus mit Blinatumomab für eine Gesamtdauer von 28 Tagen zu Folge. Bei einer Unterbrechung der Therapie von 8 bis 28 Tagen wurde der Behandlungszyklus erneut in Form eines neuen Behandlungszyklus gestartet, wenn die Therapie vor dem Auftreten des UE bereits 14 Tage oder weniger erfolgte. Betrug die Therapie vor Auftreten des UE mehr als 14 Tage, wurde dieser Behandlungszyklus abgeschlossen und nicht wiederholt. Dauerte die Unterbrechung mehr als 28 Tage an, musste die Behandlung in der Regel dauerhaft abgebrochen werden. Wenn ein UE während der Unterbrechung auf einen CTCAE Grad ≤ 1 zurückging, konnte die Infusion je nach UE mit einer verringerten Dosierung (9 µg/Tag) wieder aufgenommen werden. Vordefinierte Gründe für eine mindestens temporäre Unterbrechung der Behandlung waren: • UE innerhalb der Chemotherapie, Erkrankungen des Nervensystems oder psychiatrische Erkrankungen* vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • CRS, allergische Reaktion, Anaphylaxie oder Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • ALT, AST oder Bilirubin erhöht vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Disseminierte intravasale Koagulopathie vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Thromboembolische Ereignisse von CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Zahl an Neutrophilen bzw. Thrombozyten erniedrigt vom CTCAE Grad ≥ 3 bzw. CTCAE Grad 4 im Zusammenhang mit Blinatumomab • Nicht hämatologische UE vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab *Es wurden spezifische UE vordefiniert, die wahrscheinlich in einem Kausalzusammenhang mit Blinatumomab stehen und bei denen die Blinatumomab-spezifischen Leitlinien zur Dosisanpassung und zum Management galten. Für andere vordefinierte UE treffen diese Bedingungen wahrscheinlich nicht zu, sodass diese Ereignisse entsprechend den institutseigenen Leitlinien gehandhabt werden konnten. Wenn die oben genannten UE in weniger als 28 Tagen soweit abgeklungen waren, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden konnte, aber logistische Schwierigkeiten aufgetreten sind, konnte die Wiederaufnahme der Behandlung um bis zu 5 weitere Tage verschoben werden, ohne dass dies zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führte. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 28 Tagen aus anderen Gründen als UE (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Probleme beim Zugang zur Versorgung) waren zulässig. Der Grund für die Verzögerung musste in der Patientenakte dokumentiert werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine Stunde vor der Behandlung mit Blinatumomab in jedem Zyklus 20 mg Dexamethason i.v., CD20-positive Patientinnen und Patienten mit Nachweis von Hepatitis B sollten eine leitliniengemäße Prophylaxe mit Lamivudin, Entecavir oder Tenovir erhalten, wenn eine Behandlung mit Rituximab geplant war. Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen unter Chemotherapie erforderlich werden. Die Empfehlungen für Dosismodifikationen basieren auf CTCAE Version 4.0. Im Falle von Asparaginase-assoziierten Komplikationen wie Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, tiefe Venenthrombose, Hämorrhagie oder Hypertriglyzeridämie konnte die Gabe von Asparaginase verschoben oder abgebrochen werden. Step 4 – Erhaltungstherapie Im Anschluss an die Konsolidierungstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Behandlung mit oder ohne Blinatumomab, eine Erhaltungstherapie mit dem POMP-Regime. Die Erhaltungstherapie wurde 4-6 Wochen nach Beginn des jeweils letzten Zyklus der Konsolidierungstherapie oder nach hämatologischer Erholung ($ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 75 \times 10^9/l$) gestartet, je nachdem, welches dieser Ereignisse später auftrat. Die Erhaltungstherapie dauerte in beiden Behandlungsarmen bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungs-Chemotherapie an. Die geplante Gesamttherapiedauer war in beiden Behandlungsarmen identisch. Im Falle von inakzeptabler Myelosuppression war eine Dosismodifikation von Thiopurin vorgegeben, je nachdem, ob die Patientin oder der Patient homozygot defizient, heterozygot oder homozygot vom Wildtyp bezüglich Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) war. Der TPMT-Status und / oder die Konzentrationen der Metaboliten von Thiopurin sollten überwacht werden, damit die Dosis entsprechend angepasst werden konnte. Die Dosis von oralem Methotrexat und Thiopurin sollte bei Auftreten von Zytopenien (ANC und / oder Thrombozyten) modifiziert oder bei erneutem Auftreten ($ANC < 500/\mu l$) abgesetzt werden. Für den Fall, dass das direkte Bilirubin auf über 2,0 mg/dl anstieg, sollte die Behandlung mit i.v. und oralem Methotrexat unterbrochen werden und wieder aufgenommen werden, sobald der Wert höchstens 2 mg/dl betrug. Die Behandlung mit oralem Methotrexat sollte ausgesetzt werden, wenn ALT oder AST den oberen Grenzwertebereich bei 2 Messungen im Abstand von mindestens 1 Woche um mehr als das 20-Fache überschritt oder direktes Bilirubin oberhalb von 2 mg/dl lag. Anschließend konnte die Behandlung bei Unterschreiten der Grenzwerte wieder aufgenommen werden. Bei Mukositis vom Grad 3 oder 4 sollte die Dosis von oralem Methotrexat reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Auch bei Auftreten von schwerer Diarrhö oder Erbrechen, renaler oder urogenitaler oder anderer Toxizität, die vermutlich mit oralem Methotrexat im Zusammenhang steht, sollte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden, bis sich die Symptome soweit normalisiert hatten, dass die Behandlung wieder aufgenommen werden konnte.

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zensierungsregeln für das Gesamtüberleben und RFS2 das Datum des letzten Kontakts vor dem Datenschnitt herangezogen. - Post-hoc-Analysen: - Gesamtüberleben und RFS unabhängig vom MRD-Status zwischen Blinatumomab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie - Gesamtüberleben und RFS bei MRD-positiven und MRD-negativen Patientinnen und Patienten - RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten mit Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Untersuchung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten etwa 488 Patientinnen und Patienten mit BCR / ABL-negativer B-Vorläufer-ALL im Alter zwischen 30 und 70 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Die Fallzahlschätzung basiert auf der Annahme, dass 190 Patientinnen und Patienten (39 % von 488 Patientinnen und Patienten) MRD-negativ sind und auf die Behandlung mit oder ohne Blinatumomab randomisiert werden. Nach Adjustierung für sequenzielles Monitoring weist die Studie bei erwartungsgemäß 190 MRD-negativen Patientinnen und Patienten eine Power von 80 % auf, um eine Abnahme HR um 45 % im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm nachzuweisen zu können. Bei einem einseitigen Log-Rank-Test zum Signifikanzniveau von 0,025 und unter der Annahme eines 2-jährigen Follow-up, wird erwartet, dass die 3-Jahres-Überlebensrate von 45 % auf 64 % ansteigt. Basierend auf diesen Annahmen sind 94 Ereignisse erforderlich.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie wurde regelmäßig durch das ECOG-ACRIN data safety monitoring committee (DSMC) überwacht. Interimsanalysen des primären Endpunkts Es waren jährliche Interimsanalysen (Zwischenanalysen) seitens des ECOG-ACRIN DSMC geplant, die erste Interimsanalyse zur Wirksamkeit und Futilität bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten nach dem Auftreten von mindestens 24 Ereignissen (25 % der antizipierten Information, d. h. Todesfälle). Die Interimsanalysen sollten so lange fortgeführt werden bis entweder die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch erfüllt waren oder die antizipierten Ereignisse eingetreten waren. Bei einem nur geringen Informationsgewinn konnte auf die jährlichen Interimsanalysen verzichtet werden. Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I bei den Interimsanalysen zur Wirksamkeit zu kontrollieren, wurde eine trunkierte Lan-DeMets-Fehler-Spending-Funktion mit der O'Brien-Fleming (O-F)-Grenze verwendet. Falls bei einer der geplanten Interimsanalysen die O-F-Obergrenze zur Wirksamkeit überschritten wurde, konnte das DSMC die Studie bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten aufgrund vorzeitig nachgewiesener Wirksamkeit beenden. Das ECOG-ACRIN DSMC hat im Juli 2022 die dritte geplante Interimsanalyse durchgeführt. Der Überlebensvorteil zugunsten von Blinatumomab + Chemotherapie war so groß, dass die vordefinierte Stoppregel hinsichtlich der Wirksamkeit erfüllt war. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dritte Interimsanalyse wurde somit zur Primäranalyse. Das Follow-up der Studie dauert noch an. Vorzeitiger Abbruch aufgrund von Schaden oder mangelnder Wirksamkeit Die Studie wurde überwacht, um sie im Falle eines Schadens oder aus Gründen der Futilität in Bezug auf das Gesamtüberleben bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten vorzeitig zu beenden. Falls das untere 95 %-KI des HR (für den Vergleich von Blinatumomab vs. kein Blinatumomab) bei der ersten Interimsanalyse (25 % der Information) größer als 1 war, konnte das DSMC daraus einen Schaden von Blinatumomab ableiten. Nachdem etwa 49 % der Information (entsprechend 46 Ereignisse) vorlag, sollten die Ergebnisse erstmals und nachfolgend jährlich hinsichtlich Unwirksamkeit überwacht werden. Die Bewertung erfolgte anhand der von Freidlin et al. vorgeschlagenen Grenzen LIB20 (Linear 20 % inefficacy boundaries). Falls das geschätzte HR bei einer der Interimsanalysen größer als der Cut-off-Wert nach der LIB20-Grenze war, konnte das Data Management and Biostatistics Core (DMBC) empfehlen, dass Blinatumomab bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten unwirksam („futil“) ist. Vorzeitiger Abbruch aufgrund von Sicherheitsbedenken Wie bei allen ECOG-ACRIN-Studien wurden halbjährlich Interimsanalysen zur Sicherheit durchgeführt. Da zu Studienbeginn wenig über die Toxizität von Blinatumomab in der vorliegenden Therapiesituation bekannt war, wurde die Sicherheit von Blinatumomab bei den ersten 50 Patientinnen und Patienten anhand der Grad 5-Ereignisse während der ersten 2 Zyklen bewertet. Je nach Anzahl an Grad 5-Ereignissen konnte das DSMC eine Empfehlung abgeben, die Studie zu beenden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mithilfe des ECOG-ACRIN patient registration system (PRS) unter Einsatz eines computergestützten Zufallszahlengenerators zur Erzeugung permutierter Blöcke von Behandlungs-codes für jedes Stratum.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen und Patienten wurden bei der 1:1 Randomisierung auf den Interventionsarm oder den Kontrollarm nach den folgenden Faktoren stratifiziert: ○ Alter: < 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre ○ MRD-Status nach Intensivierungs-Chemotherapie: positiv vs. negativ ○ CD20-Status zu Studienbeginn: positiv vs. negativ ○ Rituximab-Anwendung oder geplante Anwendung: ja vs. nein ○ alloHSZT: Geplant vs. nicht geplant Nach der Zulassungserweiterung gemäß Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018 wurden MRD-positive Patientinnen und Patienten ohne Randomisierung dem Interventionsarm (Blinatumomab + Chemotherapie) zugeteilt (s. Item 5).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s. Item 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Wie bei allen NCI National Clinical Trials Network (NCTN)-Studien melden die Prüfzentren die Patientinnen und Patienten über das oncology patients enrollment network (OPEN) an, das die Informationen an das PRS-System weiterleitet. Das PRS-System bestimmt dann die Behandlungszuteilung und überträgt die Zuteilung zurück an OPEN.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensätze: - Das Full Analysis Set (FAS) umfasste alle Patientinnen und Patienten, die zu Step 3 randomisiert und nach der Induktions- und Intensivierungs-Chemotherapie zentral als MRD-negativ bewertet wurden. - Das ITT Analysis Set (ITT) entspricht dem FAS-Set.

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells und Kaplan-Meier (KM)-Plots und Quartile. ○ Unterstützende Analyse: HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert anhand eines Cox-proportionalen Hazard-Modells unter Berücksichtigung der Kovariaten CD20-Status (positiv vs. negativ), Rituximab-Anwendung (ja vs. nein), alloHSZT (ja vs. nein) und Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre) als zeitvariable Kovariaten. Analyse der sekundären Endpunkte RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten • Herangezogener Datensatz: FAS ○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8b) ○ KM-Plots, KM-Schätzer zu ausgewählten Zeitpunkten und KM-Quartile (sofern schätzbar) ○ Unterstützende Analyse: siehe Gesamtüberleben RFS2 bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Untersuchung): • Herangezogener Datensatz: FAS ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS (ohne unterstützende Analyse) Gesamtüberleben und RFS bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten nach 2 Zyklen: • Herangezogener Datensatz: P2MS ○ MRD-Gruppen: MRD-positive Patientinnen und Patienten zu Step 3, die nach 2 Zyklen Blinatumomab oder Konsolidierung MRD-negativ sind und MRD-negative Patientinnen und Patienten, die nach 2 Zyklen noch MRD-negativ sind ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS2 Gesamtüberleben und RFS bei Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben: • Herangezogener Datensatz: Patientinnen und Patienten, die eine alloHSZT erhalten haben ○ Test und untersuchte Parameter: Analog zu RFS2
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS durchgeführt. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. Traten in einer Subgruppe weniger als 10 Ereignisse auf, wurde diese Subgruppe, falls angemessen, gegebenenfalls mit einer anderen kombiniert. Folgende Subgruppenmerkmale wurden untersucht: • Geschlecht: weiblich vs. männlich • Ethnie 1: Eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas vs. Asiate vs. Schwarz oder Afroamerikaner vs. Eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner anderer pazifischer Inseln vs. Weiß • Ethnie 2: Hispanisch oder Latino vs. nicht Hispanisch oder Latino

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alter: ≥ 18 bis < 35 Jahre vs. ≥ 35 bis < 55 Jahre vs. ≥ 55 bis < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und RFS durchgeführt: - Primäranalyse bei der PPAS-Population - Cox-Proportional-Hazard-Modell unter Berücksichtigung der Kovariaten - Primäranalyse mit Zensierung zum Zeitpunkt einer alloHSZT bei der FAS-Population - Primäranalyse mit Zensierung zum Zeitpunkt einer alloHSZT oder Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen anti-neoplastischen Therapie, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat, bei der FAS-Population - Unterschied der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit (restricted mean survival time) mit dazugehörigem 95 %-KI zwischen den Behandlungsarmen in Step 3 bei der FAS-Population
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-7 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller in Step 3 randomisierten / registrierten Patientinnen und Patienten: N = 286 - Blinatumomab + Chemotherapie: N = 152 (davon 112 bzw. 40 MRD-negativ bzw. MRD-positiv, von letzteren 18 nicht randomisiert*, d. h. 134 randomisierte Patientinnen und Patienten) - Chemotherapie allein: N = 134 (davon 112 bzw. 22 MRD-negativ bzw. MRD-positiv) *18 MRD-positive Patientinnen und Patienten wurden nicht randomisiert, sondern nach der beschleunigten Zulassung von Blinatumomab durch die FDA im März 2018 direkt dem Interventionsarm zugeteilt (gemäß Protokoll-Amendment 14 vom 23.05.2018). b) Anzahl der Patientinnen und Patienten der FAS-Population (MRD-negative Patientinnen und Patienten), die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben (SAS): N = 223 - Blinatumomab + Chemotherapie: N = 111 - Chemotherapie allein: N = 112 c) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums Gesamtüberleben berücksichtigt wurden (FAS; MRD-negativ): N = 224 - Blinatumomab + Chemotherapie: N = 112 - Chemotherapie allein: N = 112
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Blinatumomab + Chemotherapie (MRD-negative Patientinnen und Patienten: N = 112):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• Weigerung, am Follow-up teilzunehmen, oder Einwilligung widerrufen: n = 4 (3,6 %) • Lost to Follow-up: n = 1 (0,9 %) • Tod: n = 19 (17,0 %) Chemotherapie (MRD-negative Patientinnen und Patienten: N = 112): • Weigerung, am Follow-up teilzunehmen, oder Einwilligung widerrufen: n = 6 (5,4 %) • Lost to Follow-up: n = 2 (1,8 %) • Tod: n = 40 (35,7 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 22.05.2014 (Registrierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten) und ist zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht abgeschlossen. Es liegen Daten der Primäranalyse (Dritte Interimsanalyse) mit Datenschnitt am 23.06.2023 vor. Die Studie umfasst eine: • Vorregistrierungsphase (Step 0) (zentrale Immunphänotypisierung) • Induktionstherapie (Step 1): 1 Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen gefolgt von 1 Zyklus Chemotherapie zu 42 Tagen • Intensivierungstherapie (Step 2 bei Patientinnen und Patienten mit CR oder CRi): 1 Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen • Randomisierte Konsolidierungstherapie (Step 3 bei MRD-negativen Patientinnen und Patienten): ○ Interventionsarm: 2 Zyklen Blinatumomab zu je 28 Tage mit einer Erholungsphase von 14 Tagen nach dem ersten Zyklus gefolgt von einer alloHSZT oder 3 Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tagen, 1 weiteren Zyklus Blinatumomab zu 28 Tagen, 1 Zyklus Chemotherapie zu 28 Tagen und nochmals 1 Zyklus Blinatumomab zu 28 Tagen ○ Kontrollarm: 4 Zyklen Chemotherapie zu je 28 bzw. 42 Tagen • Erhaltungstherapie (Step 4): bis 2,5 Jahre nach Beginn der Intensivierungs-Chemotherapie Die Patientinnen und Patienten werden bis zu 10 Jahre bezogen auf den Behandlungsbeginn hinsichtlich des Überlebens und des Auftretens von Rezidiven nachbeobachtet. Die Follow-up-Intervalle nehmen von alle 3 Monate (bis < 2 Jahre) auf alle 12 Monate von Jahr 6-10 jeweils bezogen auf den Studieneintritt ab.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund der dritten positiven Interimsanalyse ausgelöst, da die vordefinierten Kriterien für einen vorzeitigen Nachweis der Wirksamkeit erfüllt waren (siehe 7b). Das Gesamtüberleben war im Interventionsarm signifikant länger als im Kontrollarm (p = 0,001 einseitig). Die Langzeitnachbeobachtung der Studie dauert noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

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

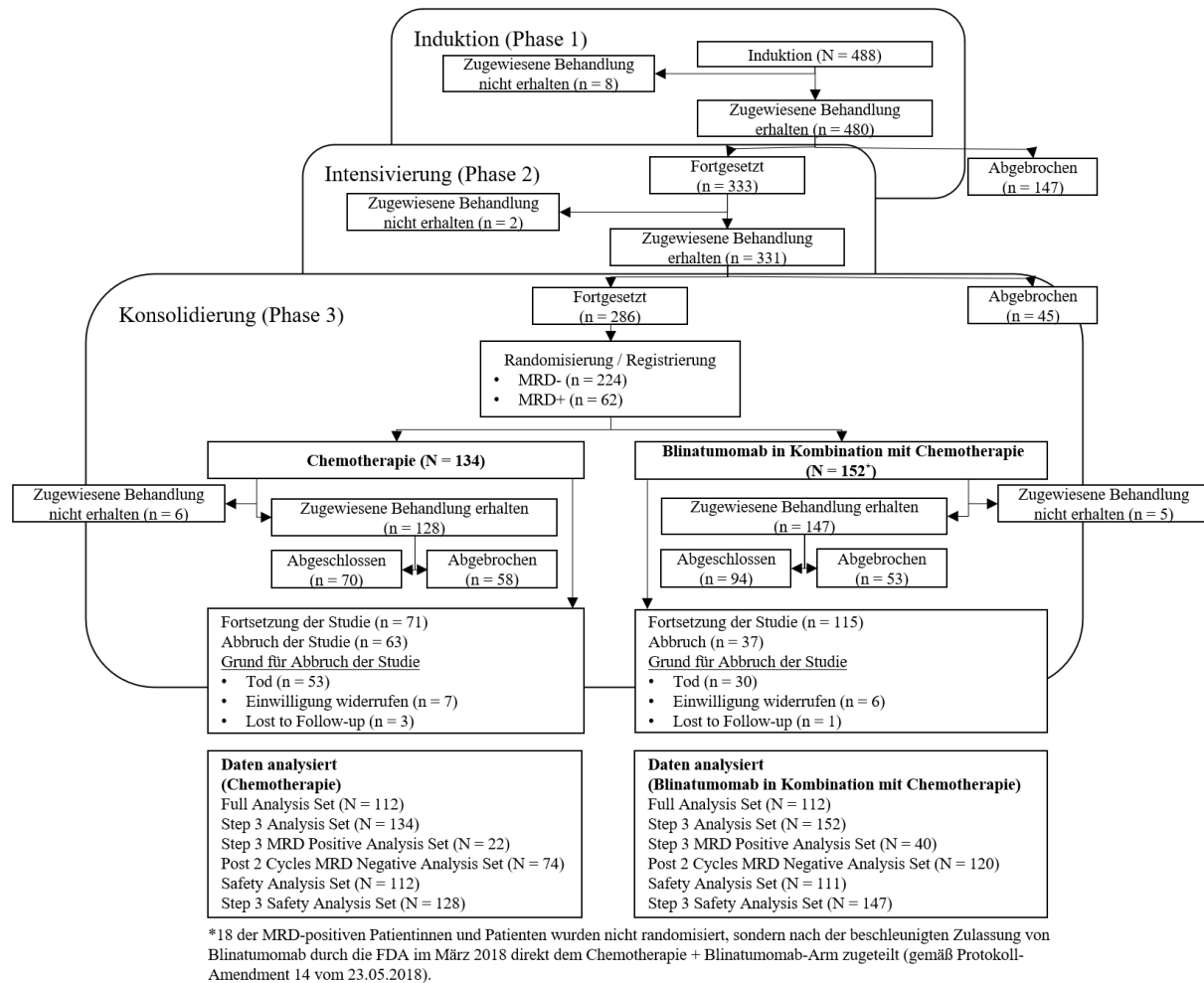


Abbildung 4-7: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie E1910

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen 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 4-61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie E1910

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

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

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig gemäß vordefinierten Stratifikierungskriterien über ein Patientenregistrierungssystem (B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A, B).

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiven und adäquaten Methoden erhoben und gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie E1910 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesamtüberleben, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde (A, B).

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Gesamtüberleben entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts RFS, da der Endpunkt anhand objektiver und adäquater Methoden erhoben wurde (A, B).

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

☒ ja ☐ nein

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

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt RFS entspricht einem objektiven Endpunkt, der adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet wurde. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer oder die Patientin oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts RFS wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Für die Auswertung wurde das SAS berücksichtigt. Dieses umfasst alle in Step 3 randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach der Induktions- und Intensivierungstherapie MRD-negativ waren, die mindestens eine Dosis der laut Protokoll

vorgegebenen Therapie erhalten haben. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-Follow-up-Patientinnen und Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung der sicherheitsrelevanten Endpunkte (A, B).

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

☐ ja ☒ nein

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

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

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

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie E1910 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (9). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patientinnen und Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Da die sicherheitsrelevanten Endpunkte patientenberichtete Ereignisse darstellen, ist zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder die Patientin und den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnten. In Bezug auf die sicherheitsrelevanten Endpunkte betrug für die Patientinnen und Patienten im Blinatumomab-Arm sowohl die Behandlungs- als auch die Beobachtungsdauer eine mehr als doppelt so lange Zeitspanne wie für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (vgl. Tabelle 4-17). Bei der Erfassung von UE wurde der exakte Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Ereignisse sowie UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Absetzen der Therapie führten, nicht erhoben. Es bestanden Unterschiede bei der Definition von Expedited UE zwischen Kontroll- und Interventionsarmen, d. h. im Interventionsarm mussten mehr Ereignisse gemeldet werden (vgl. Tabelle 4-5). Das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte wird daher in der Gesamtschau als hoch eingestuft (A, B).

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.

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

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

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

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

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 F

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