

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Blinatumomab (BLINCYTO®)*

Amgen GmbH

## **Modul 4 E**

*Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen CD19-positiven B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Eigene Tabellen</b> .....	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik .....	24
4.2.1 Fragestellung .....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT .....	74
4.3.1.3.2 MRD-Remission – RCT.....	84

4.3.1.3.3	Kumulative Rezidivinzidenz – RCT .....	88
4.3.1.3.4	Rate der alloHSZT in CR– RCT .....	92
4.3.1.3.5	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT .....	98
4.3.1.3.6	Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	117
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	118
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	121
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	123
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	125
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	125
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	126
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	127
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	127
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	128
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	128
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	129
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	137
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	138
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	138
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	138
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	138
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	138
4.6	Referenzliste.....	140
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>149</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>154</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>156</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>157</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>186</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>205</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4E .....</b>	<b>215</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie 20120215 .....	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation .....	65
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	74
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-17: Ergebnisse für KM-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-18: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Ergebnisse für KM-ereignisfreie-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ereignisarten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission.....	84
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MRD-Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-23: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz .....	88
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Rezidivinzidenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-26: Ergebnisse für kumulative Rezidivinzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-27: Ergebnisse der KM-Schätzer zur kumulativen Rezidivinzidenz zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	90
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR .....	92
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Rate der alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-32: Ergebnisse für 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-33: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten.....	99
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-36: Ergebnisse für UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad	102
Tabelle 4-37: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-38: Ergebnisse für UE nach SOC und PT und nach Schweregrad .....	106
Tabelle 4-39 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	115
Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	116
Tabelle 4-41: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	117
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	118
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	122
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	126
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie 20120215 .....	131
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	138
Tabelle 4-55 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche EMBASE (RCT).....	150
Tabelle 4-56 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche MEDLINE (RCT).....	151
Tabelle 4-57 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche Cochrane Central Register of Controlled Trials (RCT) .....	152
Tabelle 4-58 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (RCT) .....	154
Tabelle 4-59 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (RCT).....	155
Tabelle 4-60 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (RCT) .....	155
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120215 .....	187
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120215.....	206

## Eigene Tabellen

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-A: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
Tabelle 4-B: Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie 20120215 zur Baseline .....	34
Tabelle 4-C: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab.....	36



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab) .....	52
Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 201200215 .....	67
Abbildung 4-3: KM-Kurven für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts..	79
Abbildung 4-4: KM-Kurven für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts .....	80
Abbildung 4-5: KM-Kurven für EFS .....	83
Abbildung 4-6: KM-Kurven für Sensitivitätsanalyse des EFS .....	84
Abbildung 4-7: KM-Kurven für kumulative Rezidivinzidenz .....	92
Abbildung 4-8: KM-Kurven für Rate der alloHSZT in CR .....	96
Abbildung 4-9: KM-Kurven für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR .....	98
Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patienten in der Studie 20120215 .....	204

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ALL	Akute lymphatische Leukämie
(allo)HSZT	(allogene) Transplantation hämatopoetischer Stammzellen
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
B-ALL	B-Zell ALL
BiTE <sup>®</sup>	Bispezifisches T-Zell-verstärkendes Antikörperkonstrukt (Bispecific T-Cell Engager Antibody Construct)
bzw.	beziehungsweise
C-ALL	Common-ALL (Subtyp der B-Vorläufer ALL)
CD	Cluster of Differentiation
CD19+	CD19-positiv
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COG	Children's Oncology Group
CONSORT	CONsolidated Standards Of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete Remission)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
d.h.	das heißt
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid)
E2A-PBX1	Fusionsgen der Gene E2A und PBX1
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)

EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
ggf.	gegebenenfalls
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray (Einheit)
h	Stunde (hora)
HC3	Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio oder Hochrisiko
HSZT/HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
I-BFM SG	International-Berlin/Frankfurt/Münster Study Group
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL3-IGH	Fusionsgen der Gene IL-3 und IGH
inkl.	inklusive
IntReALL	International study for treatment of childhood relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Intermediäres Risiko
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
k.A.	Keine Angabe

kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
Min	Minimum
mind.	mindestens
MLL	Mixed Lineage Leukemia
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
n.b.	Nicht bestimmbar
n.d.	Nicht durchgeführt
n.v.	Nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Philadelphia-Chromosom
Ph+/-	Philadelphia-Chromosom positiv/negativ
PIP	Pediatric Investigation Plan
PT	MedDRA bevorzugte Bezeichnung (MedDRA preferred term)
RCT	Randomized Controlled Trial
rel.	Relativ

RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SAP	Statistischer Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan)
SAS	Sicherheits-Analyse-Set (Safety-Analysis-Set)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
t	Translokationen
TEL-AML1	Chimärer Transkriptionsfaktor, der sich aus den Transkriptionsfaktoren TEL und ALM1 zusammensetzt
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Units
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis (adverse event)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WBZ	Weißer Blutzellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph-) Cluster of Differentiation (CD)19-positiven (CD19+) B-Vorläufer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Sicherheit (*Endpunkte*).

##### **Datenquellen**

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V) **als belegt** (G-BA 2021). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

Als Datenquellen zur Identifizierung von Studien für die Nutzenbewertung erfolgten systematische Recherchen in den in der Modulvorlage geforderten bibliographischen Datenbanken und Studienregistern (siehe 4.2.3).

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf der Studie 20120215. Die Studie 20120215 ist eine internationale (Israel, Australien und Europa), multizentrische (47 Studienzentren), randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber Hochrisiko-Konsolidierungstherapien bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL. Bei der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte aus den gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen berücksichtigt.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Selektion der in den Recherchen identifizierten Studien sind in Tabelle 4-A dargestellt. Neben der für die Erweiterung des Anwendungsgebiets

zulassungsbegründenden Studie 20120215 wurde keine weitere Studie identifiziert, die für die oben genannte Fragestellung relevant ist.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie 20120215 erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials (Anhang 4-F) in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im zweiten Schritt wurde dann das Verzerrungspotential und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Die Ergebnisse der Studie 20120215 wurden, soweit für die Methodik der Nutzenbewertung angemessen, entsprechend der Präspezifizierung aus dem Studienprotokoll bzw. statistischen Analyse-Plan (SAP) dargestellt. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen, wurden für unerwünschte Ereignisse (UE) zusätzlich Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Für alle Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurden Effektschätzer und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt.

Für die Studie 20120215 liegen zwei Datenschnitte vor. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum ersten Datenschnitt (erste Interimsanalyse) vom 17.07.2019. Für das Gesamtüberleben wurden zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten, von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses angeforderten, Datenschnitt vom 14.09.2020 berichtet.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die ALL ist eine lebensbedrohliche maligne Erkrankung und mit einer Häufigkeit von 30 % aller Malignome die häufigste Krebserkrankung bei Kindern (Bartram et al. 2012, Yiallourou 2021). Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit ALL eine Remission und die Überlebensrate liegt bei fast 90 %. Allerdings tritt bei etwa 15 % bis 20 % ein Rezidiv auf (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Locatelli et al. 2012).

Trotz des Fortschritts in der Behandlung von neu diagnostizierter ALL bleiben die Heilungsraten bei Kindern im Rezidiv schlecht – die rezidierte ALL ist die am weitesten verbreitete Todesursache in der pädiatrischen Onkologie (Bartram et al. 2012, Ceppi et al. 2014, GPOH 2016, Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Yiallourou 2021, Martin et al. 2012, Smith et al. 2010, Carroll und Hunger 2016). Dabei ist die Prognose für Kinder mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten. Bisher überlebten nur 40 % der Kinder mit einer Hochrisiko-ALL die ersten zwei Jahre (Brown et al. 2021) und nur 15 % bis 37 % die ersten fünf Jahre nach ihrem Rezidiv (Irving et al. 2016, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016). Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von Kindern mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die



Krankheit zurückzuführen, wobei die chemotherapiebedingte Toxizität maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder beiträgt (Shukla und Sulis 2021). Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose substanzial verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Das bispezifische T-Zell-verstärkende Antikörperkonstrukt (BiTE®) Blinatumomab ist ein innovativer Wirkstoff und stellt für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie eine neue und wirksame Therapieoption im Vergleich zur klassischen Chemotherapie dar. Durch eine tiefere Remission wird das Rezidivrisiko durch die Behandlung mit Blinatumomab klinisch relevant reduziert und das Gesamtüberleben betroffener Kinder erheblich verbessert. Darüber hinaus bringen klassische Chemotherapeutika eine erhebliche Belastung der Patienten mit sich. Die ohnehin schon stark leidenden Kinder werden in der Regel wie bei einer neu diagnostizierten ALL auch mit einem intensiven Induktions-Polychemotherapie-Regime sowie einer Prophylaxe des Zentralnervensystems (ZNS) mit intrathekaler Chemotherapie behandelt (GPOH 2016, Yiallourous 2021). Häufig werden bei der Rezidivtherapie nochmals die gleichen Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits bei der Primärtherapie Anwendung fanden, sodass sich die jeweiligen Toxizitäten addieren, vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2. Eine Immuntherapie mit Blinatumomab bietet für die Kinder nun eine deutlich verträglichere und dadurch sogar weitestgehend ambulant anwendbare Therapieoption.

Der medizinische Zusatznutzen von Blinatumomab wird nachfolgend für die patientenrelevanten Endpunkte aus den gemäß AM-NutzenV festgelegten Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie 20120215

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse Blinatumomab vs. HC3 im Vergleichsarm	Ausmaß des Zusatz- nutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,15; 0,72]; 0,003
	Rel. Häufigkeit (%)	83,3 vs. 59,6
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [17,5; n.b.]
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,18; 0,61]; < 0,001
	Rel. Häufigkeit (%)	68,5 vs. 42,6
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [24,4; n.b.] vs. 7,6 [4,5; 12,7]

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse Blinatumomab vs. HC3 im Vergleichsarm		Ausmaß des Zusatz- nutzens
<b>Morbidität</b>			
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	1,4 <sup>a</sup> [1,1; 1,8]; 0,017 <sup>b</sup> 89,8 vs. 54,2	Beträchtlicher Zusatznutzen
Kumulative Rezidiv- inzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) Median (Monate) [95 %-KI]	0,24 [0,13; 0,46]; < 0,001 24,1 vs. 55,6 n.b. [n.b.; n.b.] vs. 7,9 [5,8; 23,1]	
Rate der alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) <sup>c</sup>	1,05 [0,67; 1,65]; 0,84 88,9 vs. 70,4	
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%) Median (Tage) [95 %-KI]	0,31 [0,11; 0,88]; 0,019 85,4 vs. 68,4 n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [341,0; n.b.]	
100-Tage- Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI]	4,2 [1,1; 15,6] vs. 5,6 [1,4; 20,5]	
<b>Sicherheit</b>			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001 57,4 vs. 82,4	Beträchtlicher Zusatznutzen
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	0,49 [0,24; 0,98]; 0,035 24,1 vs. 43,1	
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,17 3,7 vs. 0,0	kein zusätzlicher Schaden
Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert Rel. Häufigkeit (%)	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b. 0,0 vs. 0,0	
<p>a: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich.  b: p-Wert basierend auf RR.  c: vor dem Eintreten eines Rezidivs.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; CR: komplette Remission; EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungsschemotherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; n.b.: nicht bestimmbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Rel.: relative; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>			

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

### **Mortalität**

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL bei pädiatrischen Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit

kurzer Überlebenszeit. Das Standardziel der Reinduktionstherapie ist das Erreichen einer zweiten vollständigen Remission und eine anschließende allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (alloHSZT), wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt.

Das mediane Gesamtüberleben wurde nach insgesamt fast 32 Beobachtungsmonaten in keinem der beiden Studienarme erreicht (zweiter Datenschnitt). Von den mit Blinatumomab behandelten Patienten waren 83,3 % der Patienten am Leben, während im Hochrisiko-Konsolidierungstherapie-drei-(HC3)-Arm noch 59,6 % der Patienten am Leben waren. Dieser überragende therapeutische Erfolg durch den Einsatz von nur einem Zyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie spiegelt sich auch in einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 67 % wider (Hazard Ratio (HR): 0,33; 95 %-KI [0,15; 0,72]; p-Wert (p) = 0,003).

Diese Ergebnisse werden durch den Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) unterstützt. Auch in diesem Endpunkt zeigt sich eine dramatische Verbesserung unter Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie (HR: 0,33; 95 %-KI [0,18; 0,61];  $p < 0,001$ ).

#### *Fazit zur Mortalität*

Da die Behandlung mit Blinatumomab zu einer wesentlichen und signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Kinder führte, lässt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab sowohl für das Gesamtüberleben als auch das EFS ableiten. Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität insbesondere durch die Verlängerung der Lebensdauer der erkrankten Kinder ein Beleg für einen **erheblichen** Zusatznutzen von Blinatumomab.

#### *Morbidität*

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

#### *MRD-Remission*

Die Bestimmung des MRD-Status gehört im klinischen Alltag in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard für ALL-Patienten (DGHO 2020). Die MRD-Remission zum Zeitpunkt der alloHSZT ist zudem ein klinisch bedeutsamer Prognosefaktor für den kurativen Therapieerfolg der Transplantation und hat als maßgeblicher Prädiktor für das Rezidivrisiko großen Einfluss auf die langfristige Überlebenschancen der erkrankten Kinder (Willasch et al. 2010, GPOH 2016, NCCN 2020). Niedrige Ansprechraten im Rezidiv übertragen sich in geringere Überlebenschancen und gehen zusätzlich mit einer enormen Belastung für das Kind und dessen Familie einher. Mit einem Behandlungszyklus Blinatumomab als Konsolidierungstherapie konnte die Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission zu erreichen, signifikant erhöht werden (RR: 1,4; 95 %-KI [1,1; 1,8];  $p = 0,017$ ). So befanden sich am Ende des Behandlungszyklus

gemäß PCR (Polymerase-Kettenreaktion)-Analyse der überwiegende Anteil der mit Blinatumomab behandelten Kinder (89,8 %) in MRD-Remission, während etwa die Hälfte der mit HC3 behandelten Kinder (54,2 %) eine MRD-Remission erreichte.

#### *Kumulative Rezidivinzidenz*

In der ALL geht mit dem primären Ziel der Verlängerung des Gesamtüberlebens automatisch die Vermeidung jedes weiteren Rezidivs einher. Mit jedem Rezidiv sinkt die Ansprechrate auf die Therapie und damit die Chance auf Heilung und Überleben (Sun et al. 2018, Yamanaka et al. 2012). Ein Rezidiv entspricht somit einem Therapieversagen des kurativen Behandlungsansatzes, womit die kumulative Rezidivinzidenz als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist. Zudem stellt ein Rezidiv sowohl für die betroffenen Kinder als auch für deren Eltern und Angehörige eine erhebliche psychische Belastung dar und ist somit von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie erlitten mit 55,6 % vs. 24,1 % mehr als doppelt so viele der mit HC3 behandelten Patienten ein Rezidiv als unter Blinatumomab. Mit einer Risikoreduktion um 76 % liegt daher ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter erheblicher Vorteil in Bezug auf die kumulative Rezidivinzidenz für die Therapie mit Blinatumomab vor (HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p < 0,001$ ).

#### *Rate der alloHSZT in CR*

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL der Standard-Behandlungsansatz mit kurativer Intention, ist allerdings nur bei einer erfolgreichen vorherigen medikamentösen Behandlung Erfolg versprechend und empfohlen (GPOH 2016, NCCN 2020). Da es sich bei den Patienten, die an dieser klinischen Studie teilnahmen, um Hochrisikopatienten handelte, war vorgesehen, dass sich alle Patienten, die eine zweite CR erreichten, einer alloHSZT unterziehen, während sie sich in CR befanden. Unter Blinatumomab konnten fast 20 % mehr Kinder in CR transplantiert werden (Blinatumomab: 88,9 %, HC3: 70,4 %), womit eine wichtige Voraussetzung für die Heilung erreicht wurde.

Der langfristige Erfolg der alloHSZT ist maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängig. Der Überlebensstatus nach alloHSZT ist allerdings unabhängig von der direkten Wirkung von Blinatumomab, da das Arzneimittel nicht über die alloHSZT hinaus angewendet wird. Blinatumomab beeinflusst das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR also nur indirekt durch die Verbesserung des Gesundheitszustandes vor der alloHSZT. Innerhalb von 652 Tagen (Blinatumomab) bzw. 541 Tagen (HC3) nach alloHSZT in CR wurde die mediane Überlebenszeit in keinem der beiden Studienarme erreicht. Im Blinatumomab-Arm waren sieben von 48 der in CR transplantierten Patienten (14,6 %) verstorben. Dem gegenüber steht eine mehr als doppelt so hohe Mortalität von 31,6 % (12/38) bei Kindern, die vor der alloHSZT in CR mit HC3 behandelt worden waren. Damit ermöglichte Blinatumomab eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos nach alloHSZT in CR um 69 % (HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,88];  $p = 0,019$ ).

### *Fazit zur Morbidität*

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

### *Sicherheit*

Bei Betrachtung der UE ist zu berücksichtigen, dass ALL-Patienten bereits durch die Grunderkrankung selbst sowie aufgrund der Vortherapie(n) (immun)geschwächt sind und somit bereits bei Studienbeginn eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes vorliegt. Viele Patienten leiden bereits zu Studienbeginn unter krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen, Blutungen und Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Insgesamt traten bei allen mit Blinatumomab behandelten Patienten und bei 49 von 51 Patienten des HC3-Studienarms (96,1 %) UE auf. Klinisch besonders relevante, schwere (CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad  $\geq 3$ ) (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67];  $p < 0,001$ ) und schwerwiegende (HR: 0,49; 95 %-KI [0,24; 0,98];  $p = 0,035$ ) UE traten unter Blinatumomab signifikant seltener auf.

Bekannte UE von besonderem Interesse unter Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom. Das Hazard Ratio für neurologische Ereignisse lag bei 1,98 (95 %-KI [1,04; 3,78];  $p = 0,037$ ). Das Risiko für schwere neurologische Ereignisse unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht (HR: 2,79; 95 %-KI [0,29; 27,36];  $p = 0,36$ ). Bei zwei Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem in der HC3-Gruppe trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom mit einem Grad von weniger als 3 auf (HR: 2,27; 95 %-KI [0,21; 25,15];  $p = 0,49$ ). Besonders häufig wurden in der HC3-Gruppe schwere (HR: 0,34; 95 %-KI [0,17; 0,68];  $p = 0,002$ ) und schwerwiegende Neutropenien (HR: n.b.; 95 %-KI [n.b.; n.b.];  $p < 0,001$ ) berichtet. Bei zwei Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen, einmal aufgrund einer Störung des Nervensystems vom CTCAE-Grad 3 und einmal aufgrund eines Krampfanfalls vom CTCAE-Grad 4. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf. Die Verträglichkeit von Blinatumomab war gut und entsprach der aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar. Die Inzidenz hämatologischer Toxizitäten, einschließlich febriler Neutropenien, war in der Blinatumomab-Gruppe geringer als in der HC3-Gruppe. Diese Beobachtung ist wichtig, da die standardmäßige, intensiv-konsolidierende Chemotherapie nach der Induktionschemotherapie üblicherweise mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer anschließenden alloHSZT verringern könnten (Schmiegelow et al. 2016). Neurologische Toxizität und Zytokinfreisetzungssyndrom wurden als besondere Toxizitäten im Zusammenhang mit der Verwendung von Blinatumomab berichtet (Stein et al. 2019). Bei drei von 54 Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem von 51 Patienten in der HC3-

Gruppe traten neurologische Ereignisse des Grades 3 oder 4 auf. Zudem gab es in der Blinatumomab-Gruppe keine gemeldeten Ereignisse des Zytokinfreisetzungssyndroms des Grades 3 oder höher, wahrscheinlich aufgrund der geringen Leukämiebelastung der Patienten.

Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab für Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die HC3-Chemotherapie auf. Klassische Chemotherapeutika gehen mit hohen Risiken für schwere und schwerwiegende UE einher und insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-ALL werden im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL mehr chemotherapiebedingte Toxizitäten beobachtet. Das führt nicht nur zu einer hohen Bürde für die Patienten und deren Familien, sondern erfordert darüber hinaus einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus. Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie führt daher sowohl direkt als auch indirekt zu einer substanziellen Entlastung der betroffenen Kinder und deren Familien und trägt so zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei (Gaynon et al. 2001, Amgen 2021e). Im Vergleich zu einer Behandlung mit einer HC3 wurde das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE durch Blinatumomab bedeutsam um 50 % bis 60 % reduziert. Diese Reduktion des Risikos für schwere und schwerwiegende UE erfüllt damit ein weiteres besonders relevantes Therapieziel in dieser Indikation.

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

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Studie 20120215 wurden 101 von 108 Patienten (93,5 %) des Full-Analysis-Set (FAS) in Europa rekrutiert. Mit 21 von 108 Patienten stammten fast 20 % aller in die Studie eingeschlossenen Kinder aus Deutschland. Einen kaukasischen ethnischen Hintergrund hatten 93 Patienten (86,1 %). Das gewählte Therapieregime der Studie 20120215 entspricht den weit verbreiteten Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen.

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL bei pädiatrischen Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Dabei ist die Prognose für Kinder mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten: bislang überlebten nur 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten zwei Jahre (Brown et al. 2021) und nur 15 % bis 37 % die ersten fünf Jahre nach ihrem Rezidiv (Irving et al. 2016, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016). In der Regel besteht die einzige Chance auf Heilung

für diese Patienten in einer alloHSZT, wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom durch medikamentöse Therapie erreichten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von Kindern mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen: Chemotherapiebedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei (Shukla und Sulis 2021). Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die Kinder substanziiell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Die neuesten Erkenntnisse zu den vermuteten molekularen Mechanismen hinter dem Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen einer dauerhaften Remission zeigen die Notwendigkeit neuartiger Wirkprinzipien auf (Shukla und Sulis 2021). Mit Blinatumomab, einem BiTE<sup>®</sup>-Antikörperkonstrukt, welches eine gezielte Immuntherapie gegen CD19 exprimierende B-Zellen ermöglicht, steht nun ein Arzneimittel mit alternativem Wirkmechanismus auch für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zur Verfügung. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (Locatelli et al. 2020).

Die Studie 20120215 ist eine Studie der Evidenzstufe Ib, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab mit einer etablierten Konsolidierungschemotherapie (HC3) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglicht und den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation
- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 83,3 % vs. 59,6 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %
- Erhebliche Verlängerung des EFS (EFS-Rate: 68,5 % vs. 42,6 %); das Ereignisrisikos (Rezidiv oder Tod) wurde um 67 % reduziert
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 40 %
- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 76 % (24,1 % vs. 55,6 % unter HC3)
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (88,9 % vs. 70,4 % unter HC3) der behandelten Kinder in CR

- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 69 % nach alloHSZT in CR
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE  $\geq$  Grad 3 CTCAE um 59 % und des Risikos für SUE um 51 %
- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen Kinder möglich

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.



## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

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

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für Blinatumomab (*Intervention*) bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie (*Studientypen*) zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität und sicherheitsrelevante Endpunkte (*Endpunkte*).

Aufgrund der zentralen Zulassung gemäß 726/2004 von Blinatumomab, das gemäß 141/2000 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 klassifiziert wurde, gilt der medizinische Zusatznutzen nach den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) als belegt (G-BA 2021). Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	<b>Patientenpopulation</b>	Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	Patientenpopulation nicht der Zulassung entsprechend	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (Amgen 2021e)
2	<b>Intervention</b>	Blinatumomab 15 µg/m <sup>2</sup> /Tag bzw. 28 µg/Tag	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (Amgen 2021e)
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Bei Orphan Drugs müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO nicht vorgelegt werden (G-BA 2021)
4	<b>Endpunkte</b>	Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Keine Ergebnisse für mindestens einen der patientenrelevanten Endpunkte aus Abschnitt 4.2.5.2	Nutzendimension gemäß Vorgaben § 5 Absatz 2 VerfO (G-BA 2021)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	Studiendauer	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend	Keine Vorgaben bezüglich der Studiendauer durch EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) oder durch medizinische Leitlinien in der Indikation (EMA 2020, NCCN 2020, GPOH 2016)
6	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Studien ungeeigneter Evidenzklasse oder Studien ohne Vollständigkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallserien, tierexperimentelle Studien, oder</li> <li>• Nicht randomisierte oder nicht kontrollierte Studien, oder</li> <li>• Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse</li> </ul>	Empfehlung gemäß § 5 Absatz 3 VerfO (G-BA 2021)
7	Publikationstyp	Volltextpublikation	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Ausschluss von inhaltlichen Duplikaten
8	Publikationssprache	Deutsch und /oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache	
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of differentiation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); µg: Mikrogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; Ph-: Philadelphia-Chromosom-negativ; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte klinische Studie); VerfO: Verfahrensordnung</p>				

Das Einschlusskriterium für die **Patientenpopulation** stellt sicher, dass Studien eingeschlossen werden, die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet untersuchen (Amgen 2021e). Die zugelassene Dosierung von Blinatumomab wird anhand des Einschlusskriteriums zur **Intervention** abgebildet (Amgen 2021e). Das Einschlusskriterium für die Vergleichstherapie wird nicht eingeschränkt, da der Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT bei Orphan Drugs nicht vorgelegt werden muss (G-BA 2021). Das Einschlusskriterium zu den **Endpunkten** gewährleistet, dass Studien eingeschlossen werden, für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet werden. Für die **Studiendauer** wurde das Einschlusskriterium nicht eingeschränkt, da es keine Vorgaben bezüglich der Dauer durch die EMA (Leitlinie zur Durchführung onkologischer Studien) (EMA 2020) sowie in den medizinischen Leitlinien in der Indikation gibt (GPOH 2016, NCCN 2020). Anhand des Einschlusskriteriums **Studientyp** werden ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) oder darauf beruhende Meta-Analysen oder systematische Übersichtsarbeiten einbezogen. Das Einschlusskriteriums zum

**Publikationstyp** stellt sicher, dass nur Volltextpublikationen mit ausreichend hoher Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen einbezogen werden und dass Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. inhaltliche Duplikate ausgeschlossen werden. Mit dem Einschlusskriterium zur **Publikationssprache** werden Publikationen in deutscher und / oder englischer Sprache eingeschlossen, während über das Ausschlusskriterium Publikationen in anderen Sprachen ausgeschlossen werden.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche, zur Sicherstellung eines vollständigen Studienpools, erfolgte am 25.05.2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wurde hinsichtlich des Studientyps auf RCT eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

(ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, über das WHO ICTRP Search Portal, das Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem AMIS-Öffentlicher Teil am 25.05.2021 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit angepasster Suchstrategie durchgeführt.

Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dargestellt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Bei der für das zu bewertende Arzneimittel eingeschlossenen Studie 20120215 handelt es sich um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers. Für diese Studie liegen umfassende Informationen aus dem Studienprotokoll, dem SAP, dem klinischen Studienbericht (CSR) sowie den zur Zulassung eingereichten Dokumenten vor. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Nutzenbewertung verschiedene post-hoc Analysen erstellt.

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu der Studie 20120215 wurde am 25.05.2021 auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) durchgeführt.

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

- Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429
- Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397
- Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289
- Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Zwei Reviewer nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene



- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden studienbezogen Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß den oben beschriebenen Vorgaben des G-BA extrahiert und 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT-Statement) (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste für die Studie 20120215 ist 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 (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

### **Patientencharakteristika der zu bewertenden Studie**

Die Patientenpopulation der Studie 20120215 wird anhand der folgenden Populationscharakteristika beschrieben (Tabelle 4-B).

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

<b>Charakteristika</b>	<b>20120215</b>
<i>Demografische Charakteristika</i>	
Geschlecht	Männlich Weiblich
Alter	< 1 Jahr 1 bis 9 Jahre ≥ 10 bis 18 Jahre
Geografische Region	Europa Restliche Welt
Ethnie	Kaukasisch Andere Asiatisch Afrikanisch / afroamerikanisch Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner
Land	Australien Belgien Dänemark Deutschland Frankreich Großbritannien Israel Italien Niederlande Polen Portugal Spanien Tschechien

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

Charakteristika	20120215
<p>ALL: akute lymphatische Leukämie; C-ALL: common-ALL; E2A-PBX1: Fusionsgen der Gene E2A und PBX1; g: Gramm; IGH: Immunglobulin Heavy; IL-3: Interleukin-3; IL3-IGH: Fusionsgen der Gene IL-3 und IGH; l: Liter; MLL: mixed lineage leukemia (Gen); MRD: minimale Resterkrankung; M0: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, mit sehr geringer Zellularität und ohne regenerierende Hämatopoese; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit ≥ 5 % und &lt; 25 % Blasten; M3: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &gt; 25 % Blasten; TEL-ALM1: chimärer Transkriptionsfaktor, der sich aus den Transkriptionsfaktoren TEL und ALM1 zusammensetzt; WBZ: weiße Blutzellen; ZNS: Zentralnervensystem</p>	

Die Charakterisierung der Studienpopulationen ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

### Datenschnitte

Für die Studie 20120215 liegen zwei Datenschnitte vor:

1. Datenschnitt (17.07.2019): Die erste Interimsanalyse wurde planmäßig zum Zeitpunkt von etwa 50 % aufgetretenen Ereignissen in der Erhebung des primären Endpunkts EFS durchgeführt.
2. Datenschnitt (14.09.2020): Der zweite Datenschnitt wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses für den Endpunkt Gesamtüberleben angefordert.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf Auswertungen zum ersten Datenschnitt vom 17.07.2019. Für das Gesamtüberleben wurden zusätzlich die Ergebnisse der Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 berichtet.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach Auftreten von 94 EFS-Ereignissen geplant. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ist die Studie noch laufend.

### Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte der Studie 20120215

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

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

Studienendpunkt	Studie 20120215
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• <i>Supportiv: EFS</i></li> </ul>

Studienendpunkt	Studie 20120215
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Remission</li> <li>• Kumulative Rezidivinzidenz</li> <li>• alloHSZT <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben</li> <li>- 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR</li> </ul> </li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>a</sup>	nicht verfügbar
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsrelevante Endpunkte</li> </ul>
<p>a: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben.  alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: komplette Remission; MRD: minimale Resterkrankung.</p>	

## Mortalität

### *Patientenrelevanz*

Als patientenrelevante Endpunkte zur Darstellung der Mortalität werden das Gesamtüberleben sowie das EFS herangezogen. Diese ermöglichen eine direkte Bewertung des patientenrelevanten Effekts gemäß AM-NutzenV (BMG 2019).

### *Operationalisierung*

#### *Gesamtüberleben*

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie 20120215 als sekundärer Endpunkt untersucht. Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Wenn dieser Zeitpunkt nach dem Stichtag der Analyse war, wurden die Patienten zum Stichtag der Analyse zensiert.

Für das Gesamtüberleben liegen in Absprache mit der EMA zusätzlich zum primären Datenschnitt vom 17.07.2019 Ergebnisse aus einem zweiten Datenschnitt vom 14.09.2020 vor.

#### *EFS*

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

- Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extra-medullären Erkrankung)

- Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)
- Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)

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

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Therapieregime aus Blinatumomab und einer darauffolgenden alloHSZT einen kurativen Behandlungsansatz dar. Ein Rezidiv nach durchgeführter alloHSZT stellt ein patientenrelevantes Ereignis dar, denn die kurative Therapie war nicht erfolgreich und die weitere Prognose der betroffenen Kinder ist nun bedeutend schlechter (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Yiallourous 2021, Ko et al. 2010, Locatelli et al. 2012). Dieser Rationale sind der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bereits in früheren Verfahren in onkologischen Anwendungsgebieten gefolgt (G-BA 2020a, IQWiG 2018, G-BA 2020b).

### ***Validität***

Das Gesamtüberleben sowie das EFS wurden in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der Good Clinical Practice (GCP)-Vorgaben durchgeführt und von einem unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) geprüft. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

### **Morbidität**

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

### **MRD-Remission**

#### ***Patientenrelevanz***

Die Feststellung des MRD-Status in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge ist Versorgungsstandard und fester Bestandteil in der Therapie der ALL sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen (Bergfelt et al. 2015, NCCN 2020, Brüggemann et al. 2012b, DGHO 2020, Gökbuget N. 2004, GPOH 2016). Die Absenkung der Leukämiezellen unter die Nachweisgrenze von mindestens  $10^{-4}$  ist definiert als negativer MRD-Status – eine molekulare Remission (Brüggemann et al. 2010). Dieser MRD-Status unmittelbar

vor einer alloHSZT ist der wichtigste prognostische Faktor für eine langfristige Heilung. Je tiefer der MRD-Wert, desto besser ist die Prognose für die betroffenen Kinder (Willasch et al. 2010, GPOH 2016, NCCN 2020, Shukla und Sulis 2021, Bader et al. 2009, Pulsipher et al. 2015).

Die Auswertung der MRD ist im Vergleich zu anderen Ansprechkriterien, wie z.B. der CR, sensitiver und ermöglicht eine Präzisierung der Vorhersagen, da eine Leukämiezelle unter 10.000 gesunden Knochenmarkzellen nachgewiesen werden kann. Die MRD-Remission ist zu jedem Zeitpunkt während und nach der Therapie ein hochsignifikanter Prognosefaktor bei der Behandlung der ALL (Toubai et al. 2005, Brüggemann und Kotrova 2017, Pui et al. 2015). Gleichzeitig wird die MRD-Remission gemäß Leitlinien zur Definition des Therapieansprechens herangezogen (NCCN 2020, DGHO 2020, GPOH 2016, KNL 2017).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei Kindern mit rezidivierter ALL das Erreichen einer MRD-Remission vor Durchführung einer alloHSZT das Überleben verbessert und das Rezidivrisiko senkt (Paganin et al. 2008, Bader et al. 2009, Ruggeri et al. 2012). In einer Studie mit 60 Kindern im ersten Hochrisiko-Rezidiv einer ALL lag die Rate des EFS nach drei Jahren für Kinder ohne nachweisbare MRD zum Zeitpunkt des ersten Zyklus der Chemotherapie bei 73 %. Hingegen betrug die Wahrscheinlichkeit für dreijähriges EFS lediglich 45 % für Kinder mit nachweisbarer, nicht-quantifizierbarer MRD bzw. 19 % für Kinder mit einem MRD Status von  $\geq 10^{-4}$  Leukämiezellen (Paganin et al. 2008). Dies wurde in einer weiteren Studie bestätigt. Erhielten die beobachteten Kinder eine alloHSZT bei einem MRD-Status von  $< 10^{-4}$ , so lag die Wahrscheinlichkeit für Hochrisikopatienten in zweiter oder dritter Remission bezüglich des EFS bei 53 % und für die kumulative Rezidivinzidenz bei 18 %. Für Patienten, die eine Transplantation bei einem MRD Status von  $\geq 10^{-4}$  Leukämiezellen erhalten hatten, war die jeweilige Wahrscheinlichkeit deutlich ungünstiger bei 30 % für das EFS und 50 % für die kumulative Rezidivinzidenz (Bader et al. 2009).

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

### ***Operationalisierung***

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

### ***Validität***

Die Auswertung der MRD erfolgte gemäß der Empfehlung der German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) und der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und National Comprehensive Cancer



Network (NCCN) durch eine PCR oder Durchflusszytometrie in einem zentralen Referenzlabor (NCCN 2020, DGHO 2020, GPOH 2016, KNL 2017). Die PCR gilt als Kriterium für die Quantifizierung der MRD und wurde durch die Studiengruppen validiert (Brüggemann et al. 2012a, Brüggemann et al. 2010). Die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie wurde parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt; in diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucherunabhängige Methode verwendet. Alle Untersuchungen und Datenerhebungen wurden entsprechend der GCP-Verordnung durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist als valide zu betrachten.

## **Kumulative Rezidivinzidenz**

### ***Patientenrelevanz***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt das Therapieregime aus Blinatumomab und einer darauffolgenden alloHSZT einen kurativen Behandlungsansatz dar. Ein Rezidiv nach durchgeführter alloHSZT stellt daher ein patientenrelevantes Ereignis dar. Die kurative Therapie war nicht erfolgreich und die weitere Prognose des Patienten ist nun bedeutend schlechter. Während etwa 85 % bis 90 % der neu mit ALL erkrankten Kinder und Jugendlichen geheilt werden können (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Yiallourous 2021), verschlechtert sich die Prognose erheblich, je früher ein Rezidiv nach der Erstdiagnose und je häufiger es nach einer erreichten Remission auftritt. Tritt das Rezidiv spät nach der Erstdiagnose auf, so wird eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 60 % und ein Therapieansprechen von 93 % erzielt (Ko et al. 2010, Locatelli et al. 2012). Die Intensivierung der Chemotherapie als Salvage-Therapie, bei der häufig die gleichen Wirkstoffe wie bei der Initialtherapie eingesetzt werden, hat sich auch bei Patienten mit späten Rezidiven als erfolgreich erwiesen, um anhaltende Remissionen zu erzielen (Shukla und Sulis 2021). Tritt ein Rezidiv jedoch sehr früh, d.h. unter 18 Monaten nach Erstdiagnose auf, sind die Erfolgsaussichten einer Chemotherapie schlecht und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 25 % (Ko et al. 2010, Locatelli et al. 2012, Shukla und Sulis 2021). Jüngste Erkenntnisse über die Mechanismen und die Kinetik der rezidierten B-ALL haben eine Erklärung für das Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen dauerhafter Remissionen geliefert. Ein Rezidiv entsteht nach dem Auftreten von rezidivspezifischen Variationen in Genen, die an der lymphatischen Entwicklung, der Zellzykluskontrolle oder dem Medikamentenmetabolismus beteiligt sind, und, was noch häufiger vorkommt, nach der Entwicklung von arzneimitteltoleranten kleineren Subklonen, die bereits bei der Diagnose vorhanden sind und sich unter dem selektiven Druck der Therapie weiterentwickeln (Shukla und Sulis 2021, Mullighan et al. 2008, Dobson et al. 2020). Mit jedem weiteren Rezidiv nimmt das Therapieansprechen daher deutlich ab. Es ist daher von entscheidender Bedeutung und großer Patientenrelevanz, ein weiteres Rezidiv zu verhindern.

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

Familie dar. Lange Krankenhausaufenthalte und Fehlzeiten in der Schule haben zudem negative Auswirkungen auf das Sozialleben der Kinder. Eltern berichten von Angstzuständen und Traumata, und müssen sich daher neben der Krankheit ihres Kindes auch mit der Bewältigung ihrer eigenen psychischen Belastung auseinandersetzen (Jones 2012, Chivukula et al. 2018, pan-Canadian Oncology Drug Review 2017). Die Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlungsdauer von bis zu zwei Jahren bedeutet auch für die Familie des betroffenen Kindes eine enorme physische und psychische Belastung (pan-Canadian Oncology Drug Review 2017).

Ein Rezidiv entspricht daher insbesondere in dem kurativen Therapieansatz mit Blinatumomab und einer alloHSZT im vorliegenden pädiatrischen Anwendungsgebiet einem bedeutsamen und patientenrelevanten Ereignis. Der Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz erfasst über eine definierte Zeitspanne den Anteil an Patienten mit einem Rezidiv und misst somit den Therapieerfolg. Dieser Rationale sind der G-BA und das IQWiG bereits in früheren Verfahren in onkologischen Anwendungsgebieten gefolgt (G-BA 2020a, IQWiG 2018, G-BA 2020b).

### ***Operationalisierung***

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

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

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

### ***Validität***

Die Definition eines Rezidivs entspricht etablierten Leitlinien und wurde anhand standardisierter Parameter durchgeführt. Ist eine alloHSZT Teil des Therapieregimes, wird regulär das Risiko für Rezidive und therapiebedingte Mortalität mit geeigneten Endpunkten erhoben (Latouche et al. 2013). Die Bestimmung der kumulativen Rezidivinzidenz stellt daher insgesamt eine valide Methode dar, um dieses patientenrelevante Ereignis abzubilden.

## Rate der alloHSZT in CR

### *Patientenrelevanz*

In der Regel ist die alloHSZT gegenwärtig der einzige potenziell kurative Behandlungsansatz für pädiatrische Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein (NCCN 2020, GPOH 2016). Eine Voraussetzung für die Durchführung einer alloHSZT ist eine möglichst stabile CR sowie eine individuelle Nutzen- / Risikoabschätzung des Patienten, die die Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation rechtfertigt (NCCN 2020, GPOH 2016). Das Erreichen einer CR bildet somit die Grundlage für eine alloHSZT und damit die erneute Chance auf eine Heilung. Daher bildet der Anteil der Patienten, die für eine alloHSZT geeignet sind und dementsprechend nach der Behandlung transplantiert wurden, direkt das Therapieansprechen sowie die Chance auf langfristige Heilung ab. Es ist von zentraler Bedeutung, dass sowohl mehr Patienten der Zugang zu einer alloHSZT ermöglicht wird als auch, dass diese Patienten durch Blinatumomab eine verbesserte Chance auf ein langfristiges Überleben haben. Die Patientenrelevanz des Endpunkts wurde im Rahmen früherer Nutzenbewertungen von Blinatumomab vom G-BA bestätigt (G-BA 2016, G-BA 2019a).

### **Operationalisierung**

#### *Anteil der Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben*

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

#### *100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR*

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

### **Validität**

Die Durchführung einer alloHSZT ist aufgrund der Komplexität der Therapie und des hohen Risikos therapiebedingter Morbidität und auch Mortalität stets eine patientenindividuelle Entscheidung, die nicht vorab für alle Patienten festgelegt werden kann (DAG-KBT 2021). Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung der Eignung eines Patienten durch den Prüfarzt anhand allgemein anerkannter Kriterien für den Erhalt einer HSZT wie Patienteneinverständnis, Gesundheitszustand, Alter und Spenderverfügbarkeit erfolgte. Der Endpunkt wurde durch eine regelhafte klinische Erhebung gemessen und unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit als valide zu betrachten.

## Sicherheitsrelevante Endpunkte

### *Patientenrelevanz*

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind gemäß AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (BMG 2019, G-BA 2021).

### *Operationalisierung*

In der Studie 20120215 wurden UE mittels des medizinischen Wörterbuchs für Regulierungstätigkeiten im Arzneimittelbereich (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Version 22.1 kodiert und in ihrem Schweregrad entsprechend der CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Als UE nach Therapiebeginn („treatment emergent“) wurden UE bezeichnet, die im Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT aufgetreten sind. Ebenso wurden UE, die vor der ersten Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 erstmalig auftraten und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechterten, als UE nach Therapiebeginn definiert. Eine Tumorprogression wurde nicht als UE betrachtet. Anzeichen oder Symptome einer Progression der Erkrankung (unabhängig vom primären oder sekundären Tumor), die abhängig von den Baseline-Anzeichen oder -Symptomen neu auftraten oder sich verschlimmerten, ebenso wie neue Malignitäten, wurden als UE betrachtet.

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

### *Validität*

Auswertungen der UE, die gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt wurden, wurden von einem unabhängigen DMC geprüft. Die UE wurden in ihrem Schweregrad entsprechend der CTCAE Version 4.03 eingestuft. Dieses Vorgehen entspricht dem Standard für onkologische Studien und ist geeignet, eine subjektive Interpretation weitestgehend auszuschließen (KNL 2017).

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da die Voraussetzungen nicht gegeben sind.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

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

##### *Für den Endpunkt EFS*

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

##### *Für den Endpunkt MRD-Remission*

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

- Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden (MRD-Evaluable-Set who Received Investigational Product)
- Patienten, für die mindestens eine MRD-Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt (MRD-Evaluable-Set Who Had at Least One Post-baseline MRD Assessment)

- Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab (Per-Protocol-Set)

Das Per-Protocol-Set umfasste alle Patienten im Full-Analysis-Set, die keine als bedeutsam eingeschätzten Protokollabweichungen aufwiesen. Das schließt alle Ereignisse ein, die einen potenziellen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Patienten hätten haben können. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

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

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

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

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards (Abschnitt 1.3 Orphan Drugs)) keine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen erforderlich. Daher werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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



Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
20120215 (NCT02393859)	Ja	Ja	Laufend <sup>a</sup>	36 Monate <u>Datenschnitte:</u> 17.07.2019 <sup>a</sup> 14.09.2020 <sup>b</sup>	Blinatumomab, HC3 gemäß IntReALL Behandlungsleitlinien
00103311 (TOWER) (NCT02013167)	Nein	Ja	Abgeschlossen <sup>c</sup>	24 Monate <sup>c</sup> <u>Datenschnitte:</u> 04.01.2016 14.03.2017	Blinatumomab, eine von vier möglichen Salvage- Chemotherapien: nach Maßgabe des Prüfarztes
20167317 (COG- AALL1331) (NCT02101853)	Nein	Nein	Laufend <sup>d</sup>	Bis zu 10 Jahre <sup>d</sup>  Datenschnitt: 30.06.2019	Blinatumomab, Chemotherapie gemäß UKALLR3 Studie
20167392 (NCT03643276)	Nein	Nein	Laufend		Blinatumomab, Standard- chemotherapie
20129152 (NCT02003222)	Nein	Nein	Laufend	Bis zu 5 Jahre	Blinatumomab, Konsolidierungs- chemotherapie

a: Die Patientenaufnahme in die Studie 20120215 wurde nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 (erster Datenschnitt) die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt belegten. Der Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt.

b: Zweiter Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben in Absprache mit der EMA.

c: Die Studie 00103311 (TOWER) wurde frühzeitig im Januar 2016 aufgrund der Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben gestoppt. Der Langzeit-Follow-up wurde mit vorzeitiger Beendigung der Studie im Januar 2016 abgebrochen, ein systematischer Follow-up der Patienten erfolgte nicht mehr. Patienten mit Salvage-Chemotherapie(n) im Vergleichsarm wurde in diesem Zuge angeboten, die Behandlung mit Blinatumomab fortzusetzen.

d: Gemäß Studienprotokoll läuft der Follow-up für alle Patienten bis zum Auftreten eines Ereignisses oder für bis zu zehn Jahre, falls keine Ereignisse auftreten. Die HR/IR Randomisierung der Studie COG-AALL1331 wurde aufgrund der Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse vom 30.06.2019 vorzeitig gestoppt, als etwa 61 % der insgesamt zu erwartenden Ereignisse aufgetreten waren. Während der vordefinierte Schwellenwert für die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht wurde, empfahl das DMC aufgrund der Kombination aus verbessertem DFS, überlegenem Gesamtüberleben, geringerer Toxizität und überlegener MRD-Remission gegenüber dem Kontrollarm die Beendigung der HR/IR Randomisierung aufgrund des klinischen Ungleichgewichts zwischen den Studienarmen.

ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; COG: Children's Oncology Group; DFS: krankheitsfreies Überleben; DMC: Data Monitoring Committee; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hochrisiko; IR: intermediäres Risiko; IntReALL: International study for treatment of childhood relapsed ALL, MRD: minimale Resterkrankung.

Quelle: (Amgen 2021a, Amgen 2021b, COG 2015)

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information in Tabelle 4-2 repräsentiert den Stand vom 25.05.2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
00103311 (TOWER) (NCT02013167)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population.
20167317 (COG-AALL1331) (NCT02101853)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population.
20167392 (NCT03643276)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population.
20129152 (NCT02003222)	Die untersuchte Population entspricht nicht der zulassungsrelevanten Population.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie*

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

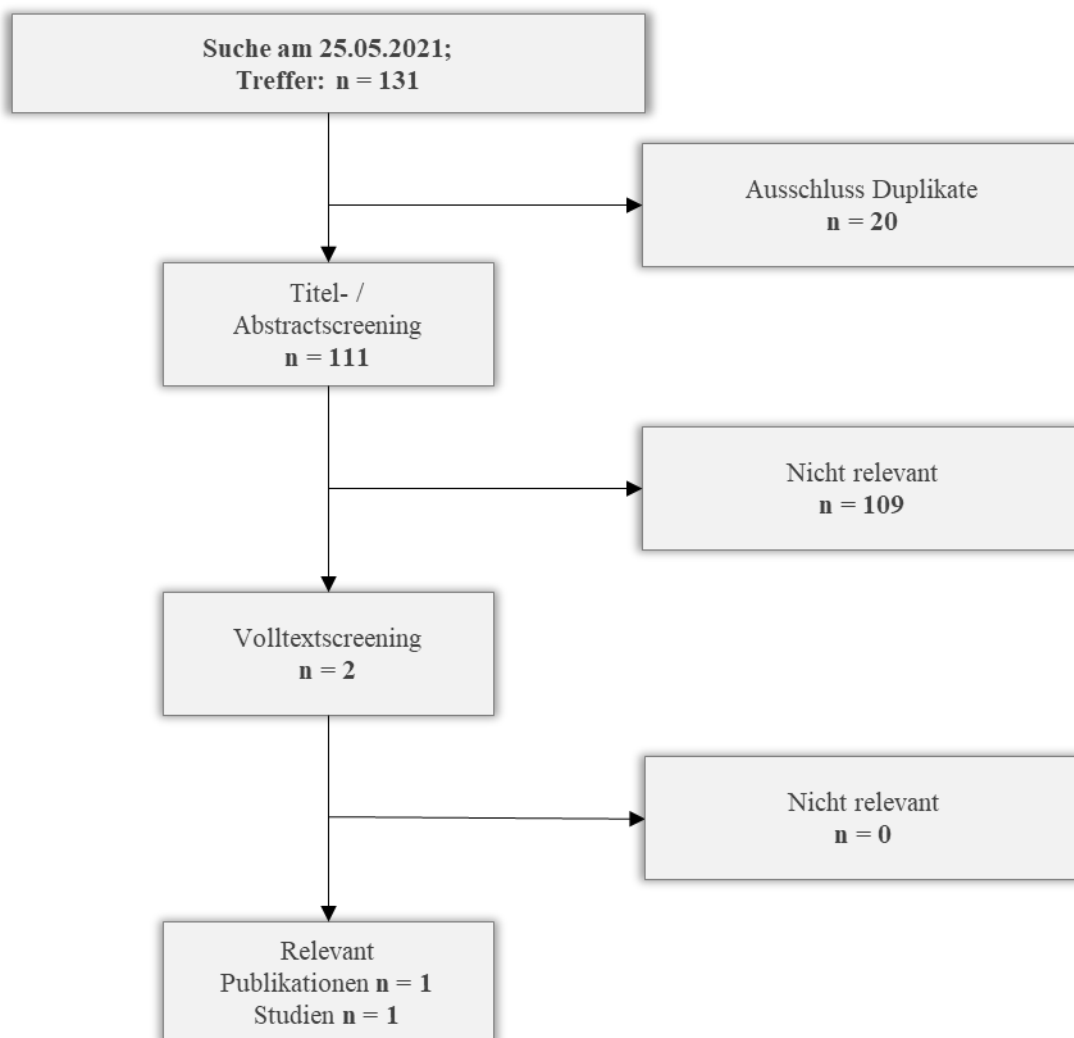


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 25.05.2021 ergab für das zu bewertende Arzneimittel Blinatumomab mit den in Anhang 4-A hinterlegten adaptierten Suchstrategien insgesamt 131 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) wurden zwei Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen (s. Abbildung 4-1). Die zwei im Volltext als relevant identifizierten Treffer waren die Studie 20120215 (NCT02393859) sowie eine zur Studie gehörige Publikation (Locatelli et al. 2021).

#### 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 (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
20120215 (NCT02393859)	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2020) EU CTR (EU-ClinicalTrialsRegister 0000) WHO ICTRP (WHO-ICTRP 2015, WHO-ICTRP 2016)	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 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information in Tabelle 4-4 repräsentiert den Stand vom 25.05.2021. Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche im Clinical Data Suchprotal der EMA und im AMICE-Öffentlicher Teil identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
20120215 (NCT02393859)	Dossier, Modul 3 und Modul 4 (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-610) (Amgen 2021c, Amgen 2021d) Dossier, Modul 3 und Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429) (Amgen 2019b, Amgen 2019d) Dossier, Modul 3 und Modul 4; G-BA Nutzenbewertung; Tragende	Ja	Ja	Ja

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
	Gründe zum Beschluss (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397) (Amgen 2019a, Amgen 2019c, G-BA 2019a, G-BA 2019b)  Dossier, Modul 3 und Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289) (Amgen 2017a, Amgen 2017b)  Dossier, Modul 3 (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-201) (Amgen 2015)			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information in Tabelle 4-5 repräsentiert den Stand vom 25.05.2021.

#### **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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie*



eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend.						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
20120215 (NCT02393859)	Ja	Ja	Nein	Ja (Amgen 2020a)	Ja (ClinicalTrialsGOV 2020, EU-ClinicalTrialsRegister 0000, WHO-ICTRP 2015, WHO-ICTRP 2016)	Ja (Locatelli et al. 2021)
<p>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. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 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.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
20120215	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie	Kinder und Jugendliche mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL	Blinatumomab (N = 54) HC3 (N = 54)	<p><u>Screening:</u> Bis zu drei Wochen</p> <p><u>Behandlung:</u> <i>Blinatumomab</i>: Ein Behandlungszyklus à vier Wochen kontinuierliche i.v. Infusion; <i>HC3</i>: Ein Behandlungszyklus à einer Woche i.v. Infusion + drei Wochen behandlungsfreie Zeit</p> <p><u>Sicherheits-Follow-up:</u> Nach der letzten Dosierung, innerhalb von sieben Tagen vor der alloHSZT</p> <p><u>Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up:</u> Über zwölf Monate nach alloHSZT</p> <p><u>Langzeit-Follow-up:</u> Alle drei Monate (± zwei Wochen) bis 36 Monate nach alloHSZT des letzten aufgenommenen Patienten</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 17.07.2019 14.09.2020</p>	Israel, Australien, Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Tschechische Republik) 11/2015 – 07/2019 <sup>a</sup>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• MRD-Remission</li> <li>• Kumulative Rezidivinzidenz</li> <li>• 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT</li> <li>• Sicherheitsrelevante Endpunkte</li> </ul>

a: Die Patientenaufnahme in die Studie 20120215 wurde nach Empfehlung des DMC frühzeitig im August 2019 beendet, nachdem die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse im Juli 2019 die Überlegenheit von Blinatumomab in Bezug auf den primären Endpunkt belegten. Der Langzeit-Follow-up wird fortgesetzt, bis der letzte aufgenommene Patient für 36 Monate nach alloHSZT nachbeobachtet wurde oder gestorben ist, je nachdem, was zuerst eintritt.

ALL: akute lymphatische Leukämie; alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; DMC: Data Monitoring Committee; EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; i.v.: intravenös; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set.

Quelle: (Amgen 2020a)

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

Studie	Blinatumomab	HC3	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
20120215	<p><u>Zyklusdauer:</u> 28 Tage</p> <p><u>Dosierung:</u> 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag, i.v. Dauerinfusion</p>	<p>Eine von sechs möglichen Chemotherapien nach Maßgabe des Prüfarztes.</p> <p><u>Zyklusdauer:</u> sieben Tage, behandlungsfreies Intervall 21 Tage</p> <p><u>Dosierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason: 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag i.v. von Tag eins bis sechs</li> <li>• Methotrexat: 1 g/m<sup>2</sup> i.v. über Tag eins und zwei</li> <li>• Vincristin: 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ Tag i.v. an Tag eins und sechs</li> <li>• Ifosfamid: 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle zwölf Stunden an Tag zwei und vier (fünf Dosen insgesamt)</li> <li>• Daunorubicin: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 5</li> <li>• PEG- oder Erwinia-Asparaginase: 1000 U/m<sup>2</sup> i.v. oder i.m. an Tag sechs</li> </ul>	<p><u>Vorbehandlung/Begleitmedikation:</u></p> <p><i>Blinatumomab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Bis zu sieben Tage vor Beginn und an Tag 29 der Behandlung mit Blinatumomab.</li> <li>• Dexamethason 5 mg/m<sup>2</sup> p.o. oder i.v. an Tag eins direkt vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab.</li> </ul> <p><i>HC3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrathekale ZNS-Prophylaxe: Bis zu sieben Tage vor Beginn oder an Tag zwei und an Tag 29 der Behandlung mit HC3.</li> <li>• Begleitmedikation Methotrexat: Folsäure.</li> <li>• Begleitmedikation Ifosfamid und Cyclophosphamid: Mesna.</li> <li>• Patienten sollten eine geeignete Versorgung ihres Hydrationszustandes erhalten.</li> </ul> <p><u>Bedarfsmedikation/-behandlung:</u></p> <p><i>Blinatumomab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit klinisch relevanten neurologischen Ereignissen sollten Dexamethason erhalten. Patienten mit Krampfanfall erhielten eine angemessene prophylaktische antikonvulsive Behandlung mit einer therapeutischen Dosis an Phenytoin oder Levetiracetam vor der Fortsetzung des Blinatumomab-Zyklus und während des verbleibenden Behandlungszeitraums des Zyklus.</li> <li>• Patienten mit Fieber, das durch die Behandlung mit Blinatumomab ausgelöst wurde, erhielten Paracetamol, Metamizol, Dexamethason oder Pethidin.</li> <li>• Bei einem Abfall des Immunglobulin-Gehalts konnte nach Ermessen des Prüfarztes i.v. Immunglobulin angewendet werden.</li> <li>• Patienten mit transienter Neutropenie konnten nach Ermessen des Prüfarztes G-CSF erhalten.</li> </ul> <p><i>HC3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionsprophylaxe, inklusive <i>Pneumocystis carinii</i>-Prophylaxe, fungizide Prophylaxe und generelle systemische antimykotische Prophylaxe, wurde von Beginn der Behandlung bis zur alloHSZT empfohlen.</li> <li>• Antiemetische Behandlung mit Ondansetron und</li> </ul>

Studie	Blinatumomab	HC3	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<p>Aprepitant oder Dimenhydrinate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Fall von schweren Ulzera im Gastrointestinaltrakt konnten Analgetika, inklusive Opiate, gegeben werden.</li> <li>• Patienten mit febriler Neutropenie sollten einer fungiziden und systemischen antibiotischen Therapie unterzogen werden.</li> <li>• Für Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen sollten nur leukozytendepletierte, bestrahlte (30 Gy) und gefilterte Konzentrate verwendet werden.</li> </ul> <p><i>Beide Behandlungsarme:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten durften während der Studiendauer keine weitere Anti-Tumor Therapie erhalten, außer der hier untersuchten, keine andere immunsuppressive Therapie und keine Tyrosinkinaseinhibitoren. Zusätzlich waren andere experimentelle Wirkstoffe nicht erlaubt.</li> </ul>
<p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; Gy: Gray (Einheit); HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; m<sup>2</sup>: Quadratmeter (bezogen auf die Körperoberfläche); µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; PEG: Polyethylenglykol; p.o.: peroral; U: units; ZNS: Zentralnervensystem.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2020b)</p>			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 54)	Gesamt (N = 108)
<b>Studie 20120215</b>			
<i>Demografische Charakteristika</i>			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	30 (55,6)	22 (40,7)	52 (48,1)
Weiblich	24 (44,4)	32 (59,3)	56 (51,9)
Alter, n (%)			
< 1 Jahr	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1 bis 9 Jahre	39 (72,2)	38 (70,4)	77 (71,3)
≥ 10 bis 18 Jahre	15 (27,8)	16 (29,6)	31 (28,7)
Alter (Jahre)			
Median	6,0	5,0	5,0
Minimum; Maximum	1; 17	1; 17	1; 17
Geografische Region, n (%)			
Europa	49 (90,7)	52 (96,3)	101 (93,5)

<b>Charakteristika</b>	<b>Blinatumomab (N = 54)</b>	<b>HC3 (N = 54)</b>	<b>Gesamt (N = 108)</b>
Restliche Welt	5 (9,3)	2 (3,7)	7 (6,5)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Kaukasisch	50 (92,6)	43 (79,6)	93 (86,1)
Andere	3 (5,6)	5 (9,3)	8 (7,4)
Asiatisch	1 (1,9)	3 (5,6)	4 (3,7)
Afrikanisch / afroamerikanisch	0 (0,0)	3 (5,6)	3 (2,8)
Indianische oder aus Alaska stammende Bevölkerungsgruppen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hawaiianer / andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Land, n (%)</b>			
Belgien	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Tschechische Republik	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (1,9)
Dänemark	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (1,9)
Frankreich	7 (13,0)	3 (5,6)	10 (9,3)
Deutschland	9 (16,7)	12 (22,2)	21 (19,4)
Italien	23 (42,6)	18 (33,3)	41 (38,0)
Niederlande	2 (3,7)	0 (0,0)	2 (1,9)
Polen	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Portugal	1 (1,9)	3 (5,6)	4 (3,7)
Spanien	1 (1,9)	7 (13,0)	8 (7,4)
Großbritannien	4 (7,4)	3 (5,6)	7 (6,5)
Australien	3 (5,6)	1 (1,9)	4 (3,7)
Israel	2 (3,7)	1 (1,9)	3 (2,8)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>			
<b>Subtyp der B-Vorläufer-ALL, n (%)</b>			
Pro-B-ALL	3 (5,6)	6 (11,1)	9 (8,3)
Prä-B-ALL	20 (37,0)	19 (35,2)	39 (36,1)
C-ALL	31 (57,4)	29 (53,7)	60 (55,6)
<b>Vorkommen und Typ jeglicher genetischen Anomalie, n (%)</b>			
Nein	34 (63,0)	29 (53,7)	63 (58,3)
Ja	20 (37,0)	25 (46,3)	45 (41,7)
Hyperdiploidie	6 (11,1)	6 (11,1)	12 (11,1)
Hypodiploidie	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,9)
t(v;11q23)/MLL-umgelagert	0 (0,0)	4 (7,4)	4 (3,7)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)	5 (4,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)	4 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	9 (16,7)	10 (18,5)	19 (17,6)
<b>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</b>			
Bei Erstdiagnose			
Nein	49 (90,7)	48 (88,9)	97 (89,8)
Ja	4 (7,4)	5 (9,3)	9 (8,3)

<b>Charakteristika</b>	<b>Blinatumomab (N = 54)</b>	<b>HC3 (N = 54)</b>	<b>Gesamt (N = 108)</b>
Fehlend	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Zum Zeitpunkt des Rezidivs			
Nein	44 (81,5)	40 (74,1)	84 (77,8)
Ja	10 (18,5)	14 (25,9)	24 (22,2)
Körperstelle <sup>a</sup>			
ZNS	11 (20,4)	11 (20,4)	22 (20,4)
Hoden	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Andere	1 (1,9)	3 (5,6)	4 (3,7)
Zentrale Untersuchung des Knochenmarks <sup>b</sup> mittels Zytomorphologie, n (%)			
M0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
M1	54 (100,0)	51 (94,4)	105 (97,2)
M2	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (1,9)
M3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (0,9)
MRD-Wert <sup>c</sup> , n (%)			
$\geq 10^{-4}$	29 (53,7)	28 (51,9)	57 (52,8)
Ausgangswert des Hämoglobins (g/l)			
Median	97,0	96,0	97,0
Minimum; Maximum	73; 120	63; 137	63; 137
Ausgangswert der absoluten Leukozytenzahl (WBZ) ( $10^9/l$ )			
Median	2,63	2,43	2,52
Minimum; Maximum	0,96; 9,31	0,83; 10,80	0,83; 10,80
$\leq 50$	54 (100,0)	54 (100,0)	108 (100,0)
$> 50$	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ausgangswert der Thrombozytenzahl ( $10^9/l$ )			
Median	229,5	184,0	212,0
Minimum; Maximum	59; 613	50; 858	50; 858
Ausgangswert der Blasten im peripheren Blut ( $10^9/l$ )			
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum; Maximum	0,0; 0,2	0,0; 0,1	0,0; 0,2
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv (Median (Monate)), n (%)			
$< 18$ Monate	19 (35,2)	22 (40,7)	41 (38,0)
$\geq 18$ Monate und $\leq 30$ Monate	32 (59,3)	28 (51,9)	60 (55,6)
$> 30$ Monate	3 (5,6)	4 (7,4)	7 (6,5)
a: Die Körperstelle, die von der extramedullären Erkrankung betroffen ist, wird spezifiziert, sobald eine extramedulläre Erkrankung bei Erstdiagnose oder zum Zeitpunkt des Rezidivs vorliegt. Falls die Körperstelle bei Erstdiagnose nicht der betroffenen Stelle zum Zeitpunkt des Rezidivs entspricht, wird die Körperstelle zum Zeitpunkt des Rezidivs dokumentiert.			

Charakteristika	Blinatumomab (N = 54)	HC3 (N = 54)	Gesamt (N = 108)
<p>b: M0: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, mit sehr geringer Zellularität und ohne regenerierende Hämatopoese.  M1: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese.  M2: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit ≥ 5 % und &lt;25 % Blasten.  M3: Repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &gt; 25 % Blasten.</p> <p>c: Bei allen Patienten wurde die MRD der Knochenmarksproben mittels PCR und / oder Durchflusszytometrie zum Nachweis von ALL-Zellen beurteilt. Wenn bei einem Patienten eine MRD vorlag, die sowohl mittels PCR als auch mittels Durchflusszytometrie beurteilt wurde, wurde der mittels PCR erhaltene Wert in die Analyse einbezogen. Darstellung gemäß (Locatelli et al. 2021)</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; C-ALL: common-ALL; E2A-PBX1: Fusionsgen der Gene E2A und PBX1; FAS: Full-Analysis-Set; g: Gramm; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; IGH: Immunglobulin Heavy; IL-3: Interleukin-3; IL3-IGH: Fusionsgen der Gene IL-3 und IGH; l: Liter; MLL: mixed lineage leukemia (Gen); MRD: minimale Resterkrankung; n: Anzahl der Patienten mit beobachteten Daten; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS); PCR: Polymerase-Kettenreaktion; TEL-ALM1: chimärer Transkriptionsfaktor, der sich aus den Transkriptionsfaktoren TEL und ALM1 zusammensetzt; WBZ: weiße Blutzellen; ZNS: Zentralnervensystem.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a, Locatelli et al. 2021)</p>			

Tabelle 4-10: Beobachtungsdauern für einzelne Endpunkte der Studie 20120215 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Blinatumomab	HC3	Gesamt
<b>Gesamtüberleben: 1. Datenschnitt in Monaten<sup>a</sup></b>			
n	54	54	108
Median	22,1	16,1	19,5
[95 %-KI]	[13,6; 28,5]	[10,7; 23,1]	[15,6; 23,3]
Min; Max	0,2; 44,1	0,1; 41,8	0,1; 44,1
<b>Gesamtüberleben: 2. Datenschnitt in Monaten<sup>a</sup></b>			
n	54	57	111
Median	34,4	31,0	31,4
[95 %-KI]	[23,3; 39,7]	[22,9; 36,2]	[24,8; 36,2]
Min; Max	1,0; 54,8	0,1; 54,2	0,1; 54,8
<b>EFS in Monaten<sup>a</sup></b>			
n	54	54	108
Median	23,4	19,4	22,4
[95 %-KI]	[13,6; 29,7]	[10,7; 35,1]	[16,0; 28,5]
Min; Max	0,0; 44,1	0,0; 41,8	0,0; 44,1
<b>MRD-Remission in Monaten<sup>b</sup></b>			
n	54	51	105
Median	1,00	0,26	0,62



<b>Endpunkt</b> Parameter	<b>Blinatumomab</b>	<b>HC3</b>	<b>Gesamt</b>
Min; Max	0,1; 1,4	0,2; 0,7	0,1; 1,4
<b>Rate der alloHSZT in CR in Monaten<sup>c</sup></b>			
n	54	54	108
Median	1,85	1,77	1,80
Min; Max	0,2; 5,0	0,1; 12,9	0,1; 12,9
<b>Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR in Tagen<sup>d</sup></b>			
n	48	38	86
Median	652,0	541,0	n.v.
[95 %-KI]	[465,0; 820,0]	[271,0; 642,0]	n.v.
Min; Max	91; 1304	1; 1195	n.v.
<b>UE gesamt in Monaten<sup>e</sup></b>			
n	54	51	105
Median	1,93	1,18	1,51
Min; Max	0,2; 2,2	0,5; 1,5	0,2; 2,2
<p>a: basierend auf der inversen KM-Methode: Zensierungen werden als Ereignisse, Ereignisse als Zensierungen behandelt. Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zur Zensierung, dividiert durch 30,5.</p> <p>b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung, dividiert durch 30,5.</p> <p>c: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zur ersten alloHSZT oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dividiert durch 30,5.</p> <p>d: basierend auf der inversen KM-Methode: Zensierungen werden als Ereignisse, Ereignisse als Zensierungen behandelt. Tage sind kalkuliert als Tage von erster alloHSZT bis zur Zensierung.</p> <p>e: Monate sind kalkuliert als Tage von Behandlungsbeginn bis zum Ende der Behandlung zuzüglich 30 Tage oder bis zur letzten Beobachtung in der Studie, je nachdem was zuerst auftrat, dividiert durch 30,5.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: komplette Remission;  EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall;  KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: minimale Resterkrankung; n: Anzahl Patienten mit beobachteten Daten; n.v.: nicht verfügbar; UE: unerwünschte Ereignisse</p>			

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Ergebnisse aus zwei Datenschnitten vor. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (erste Interimsanalyse) umfasste das FAS der Studie 20120215 108 Patienten, von denen jeweils 54 Patienten mit Blinatumomab bzw. HC3 behandelt wurden. Dabei lag die Beobachtungsdauer von Patienten im Blinatumomab-Arm bei 22,1 Monaten und im Vergleichsarm bei 16,1 Monaten. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts umfasste das FAS 111 Patienten, von denen 54 Patienten mit Blinatumomab und 57 Patienten mit HC3 behandelt wurden. Kinder, die eine Therapie mit Blinatumomab erhielten, wurden 34,4 Monate beobachtet, in der HC3-Gruppe waren es 31,0 Monate.

Für alle weiteren Endpunkte werden die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse gezeigt.

Für den Endpunkt EFS lag die Beobachtungsdauer für mit Blinatumomab behandelte Patienten im FAS bei 23,4 Monaten und für mit HC3 behandelte Patienten bei 19,4 Monaten.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt MRD-Remission wird für das MRD-Evaluable-Set wiedergegeben. Alle 54 Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden über einen Zeitraum von 1,0 Monaten hinsichtlich ihres MRD-Status beobachtet. Im Vergleichsarm wurden 51 Patienten über einen Zeitraum von 0,26 Monaten beobachtet.

Die Beobachtungsdauer des FAS für den Endpunkt Rate der alloHSZT in CR betrug 1,85 Monate nach Randomisierung für die 54 Patienten im Blinatumomab-Studienarm. Für die 54 Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, betrug die Beobachtungsdauer 1,77 Monate.

Die Beobachtungsdauer der Patienten des HSCT-Analysis-Sets der Studie 20120215 betrug 652 Tage für 48 Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 541 Tage für 38 Patienten, die HC3 erhielten.

Die Beobachtungsdauer hinsichtlich UE nach Therapiebeginn bezieht sich auf das Safety-Analysis-Set (SAS). Alle 54 Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wurden über einen Zeitraum von 1,93 Monaten nach Therapiebeginn hinsichtlich des Auftretens von UE beobachtet. Von 54 Patienten im Vergleichsarm, wurden 51 Patienten über einen Zeitraum von 1,18 Monaten beobachtet.

Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Exposition mit der Studienmedikation

<b>Zusammenfassung der Exposition</b>			
<b>Parameter</b>	<b>Blinatumomab (N = 54)</b>	<b>HC3 (N = 51)</b>	<b>Gesamt (N = 105)</b>
n	53 <sup>a</sup>	51	104
Mittelwert (Tage) (SD)	26,5 (6,0)	8,2 (4,1)	17,5 (10,6)
Median (Tage) (Min; Max)	28,0 (1; 29)	6,0 (3; 17)	16,5 (1; 29)
<p>a: Für einen Patienten konnte die Exposition nicht berechnet werden, da die Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch andauerte und für einen weiteren Patienten wurde eine partielle Exposition bis zur letzten Behandlung vor dem Datenschnitt ausgewertet.</p> <p>FAS: Full-Analysis-Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; Max: Maximum;  Min: Minimum; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (FAS); n: Anzahl Patienten mit beobachteten Daten; SD: Standardabweichung</p> <p>Datenschnitt: 17.07.2019</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p>			

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

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie 20120215 herangezogen.

#### *Studiendesign*

Die Studie 20120215 ist eine internationale (Israel, Australien und Europa), multizentrische (47 Studienzentren), randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie. Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber HC3 pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.

Als primärer Endpunkt wurde EFS definiert, welcher nach Eintreten von ca. 50 % der EFS-Ereignisse am 17.07.2019 in einer ersten Interimsanalyse bewertet wurde. Dabei zeigte sich eine klare Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab mit einem p-Wert  $< 0,001$ , womit die prädefinierte Nachweisschwelle von 0,0031 unterschritten wurde. In Folge veranlasste das externe unabhängige DMC einen frühzeitigen Rekrutierungsstopp weiterer Patienten. Die Ergebnisse der ersten geplanten Interimsanalyse wurden somit zur Primäranalyse. Zusätzlich zu den prädefinierten Analysen erfolgte in Absprache mit der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt zur Beurteilung des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben. Dieser erfolgte am 14.09.2020 und wird zusätzlich zu den Daten aus der Primäranalyse dargestellt.

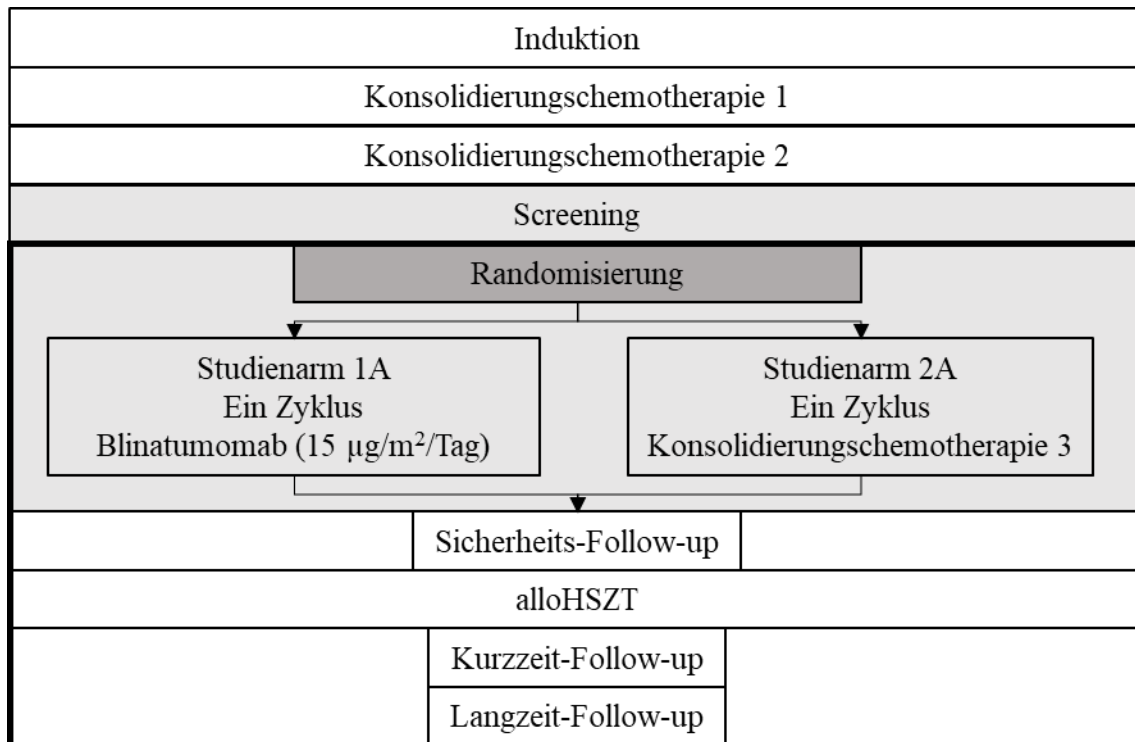


Abbildung 4-2: Studiendesign und Behandlungsschema der Studie 201200215

alloHSZT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Quelle: (Amgen 2020b); eigene Darstellung

In Abbildung 4-2 ist das Studiendesign der Studie 201200215 dargestellt. Zunächst wurden alle Patienten mit einer Induktionstherapie und zwei Zyklen HC gemäß den etablierten IntReALL Behandlungsleitlinien behandelt (Amgen 2020b, Amgen 2020a). Daraufhin wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert und erhielten entweder einen Zyklus Blinatumomab oder HC3. Blinatumomab wurde entsprechend der Fachinformation (Amgen 2021e) als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion über 28 Tage gegeben. Die Dosis betrug 15 µg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag, wobei eine maximale tägliche Dosis von 28 µg pro Tag nicht überschritten werden durfte. Die Therapie erfolgte zunächst im stationären Umfeld, wobei die ersten 20 in die Studie aufgenommenen Patienten nach sieben Tagen und später aufgenommene Patienten bereits nach drei Tagen ambulant weiterbehandelt wurden. Die Patienten im HC3-Arm erhielten das Konsolidierungstherapieregime gemäß IntReALL HR2010 Protokoll (Amgen 2020a, Amgen 2020b), das die Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid und PEG-Asparaginase umfasst, über eine Dauer von sieben Tagen, woran sich ein 21-tägiges behandlungsfreies Intervall anschloss.

Während der Behandlungsphase fanden Untersuchungen an den Tagen eins und 15 sowie am Behandlungsende (Tag 29 ± zwei Tage) statt. Ein Sicherheits-Follow-Up innerhalb von sieben Tagen vor der Transplantation war Voraussetzung für eine alloHSZT. Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich während der Behandlung und im Sicherheits-Follow-up erfasst. Auf die Transplantation folgte ein Kurzzeit-Follow-up von zwölf Monaten, in der

Untersuchungen 45 Tage, 90 Tage, sechs Monate, neun Monate und zwölf Monate nach der alloHSZT stattfanden. Während des abschließenden Langzeit-Follow-up, wurden der Krankheits- und Überlebensstatus der Patienten alle drei Monate ( $\pm$  zwei Wochen) erhoben. Der Langzeit-Follow-up der Studie läuft derzeit noch und wird 36 Monate nach alloHSZT oder Tod des letzten aufgenommenen Patienten abgeschlossen, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die erste Interimsanalyse umfasste 108 Patienten, die randomisiert worden waren (54 im Blinatumomab-Arm; 54 im HC3-Arm); alle Patienten erhielten einen Zyklus Blinatumomab und 51 von 54 Patienten (94,4 %) erhielten eine HC3. Sechs Patienten, die in die HC3-Gruppe randomisiert wurden, erhielten Blinatumomab vor der alloHSZT; fünf von sechs Patienten erhielten Blinatumomab nach einem Rezidiv-Ereignis nach der HC3 und einer von sechs Patienten erhielt Blinatumomab wegen refraktärem M1-Mark mit MRD nach der HC3.

Zwei Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und keiner in der HC3-Gruppe befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse noch in der Studienbehandlung.

Im Blinatumomab-Arm brachen zwei Patienten (3,7 %) die Behandlung aufgrund von UE ab. Im HC3-Arm wurde die Behandlung in zwei Fällen aufgrund UE (1,9 %) oder des Bedarfs einer alternativen Therapie (1,9 %) abgebrochen.

Im Blinatumomab-Arm erhielten 48 Patienten (88,9 %) und im HC3-Arm 46 Patienten (85,2 %) eine alloHSZT. Während sich im Blinatumomab-Arm zum Zeitpunkt der alloHSZT alle Patienten in CR befanden, wurden im HC3-Arm acht Patienten trotz eines erneuten Rezidivs transplantiert. Der Follow-up wurde für 43 Patienten (79,6 %) im Blinatumomab-Arm und 32 Patienten (59,3 %) im HC3-Arm fortgesetzt. Hauptgrund für den Abbruch der Studie war versterben (Blinatumomab: 14,8 %; HC3: 29,6 %).

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 108 Patienten und auf dem SAS mit insgesamt 105 Patienten. Als primärer Endpunkt wurde das EFS erhoben. Als sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, MRD-Remission, kumulative Rezidivinzidenz, 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT sowie sicherheitsrelevante Endpunkte zur Untersuchung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab erfasst und ausgewertet.

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

### *Patientencharakteristika*

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil an männlichen Patienten war im Blinatumomab-Arm etwas höher als im Vergleichsarm (55,6 % bei Blinatumomab und 40,7 % im HC3-Arm). Das mediane Alter lag im Blinatumomab-Arm bei 6,0 Jahren und im HC3-Arm bei 5,0 Jahren, wobei die Ein- bis Neunjährigen den größten Altersgruppenanteil ausmachten (Blinatumomab: 72,2 % vs. HC3: 70,4 %).

Die B-Vorläufer ALL wird je nach Differenzierungsgrad als Pro-B-, Common- (C-) und Prä-B-ALL klassifiziert (DGHO 2020, Yiallourous 2021). Der größte Anteil der randomisierten Patienten hatte eine C-ALL (57,4 % Blinatumomab vs. 53,7 % HC3), gefolgt von Patienten mit Prä-B-ALL (37,0 % vs. 35,2 %) und Pro-B-ALL (5,6 % vs. 11,1 %). Das Vorkommen ausgewählter genetischer Anomalien war ebenfalls vergleichbar in beiden Behandlungsarmen (37,0 % vs. 46,3 %). Unter den vordefiniert untersuchten Anomalien war die Hyperdiploidie in beiden Fällen mit 11,1 % am häufigsten vertreten.

Die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv lag bei den meisten Patienten zwischen 18 und 30 Monaten (59,3 % vs. 51,9 %). Ein etwas geringer Anteil an Patienten war innerhalb von 18 Monaten seit Erstdiagnose rezidiert (35,2 % vs. 40,7 %). Der Großteil der Patienten wies weder bei Erstdiagnose (90,7 % vs. 88,9 %) noch zum Zeitpunkt des Rezidivs (81,5 % vs. 74,1 %) eine extramedulläre Erkrankung auf. Das ZNS war im Falle einer derartigen extramedullären Erkrankung in beiden Behandlungsarmen am häufigsten betroffen (20,4 % in beiden Behandlungsarmen).

Bezüglich des Knochenmarkstatus und der MRD waren beiden Patientengruppen ebenfalls vergleichbar. Bei den meisten Patienten lag ein M1-Mark vor (100,0 % vs. 94,4 %). Die Beurteilung der MRD mittels PCR und Durchflusszytometrie wurde parallel durchgeführt, es sei denn, das Material war begrenzt; in diesem Fall wurde die PCR als sensitivste und robusteste, untersucherunabhängige Methode verwendet. Die Analysen ergaben, dass im Blinatumomab-Arm 53,7 % der Patienten einen MRD-Wert  $\geq 10^{-4}$  hatten und der entsprechende Anteil MRD-positiver Patienten im HC3-Arm mit 51,9 % vergleichbar war. Patienten wiesen in beiden Behandlungsarmen bezüglich ihrer peripheren Blutwerte ähnliche mediane Werte bei den Leukozyten ( $2,63 \cdot 10^9/l$  vs.  $2,43 \cdot 10^9/l$ ) und eine leichte Anämie (mediane Hämoglobinkonzentration: 97,0 g/l vs. 96,0 g/l) auf. Die mediane Thrombozytenzahl lag in beiden Behandlungsarmen im Normalbereich ( $229,5 \cdot 10^9/l$  vs.  $184,0 \cdot 10^9/l$ ).

### **Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die für den Nachweis des Zusatznutzens von Blinatumomab relevante Studie 20120215 wurde in Anlehnung an nationale (GPOH) und internationale (NCCN) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der ALL und basierend auf den Ergebnissen vorangegangener Studien pädiatrischer Studiengruppen entwickelt. Relevant für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist die Beteiligung von zehn Studienzentren in Deutschland mit einem

Anteil von 19,4 % der Patienten in beiden Vergleichsarmen. Ebenso waren 86,1 % aller Patienten kaukasischer Abstammung und 93,5 % der Patienten wurden in Europa behandelt.

In der Studie 20120215 wurde der Komparator HC3 gemäß dem IntReALL HR 2010 Protokoll definiert. Die HC3 ist ein standardmäßiges intensives Konsolidierungsschemotherapieregime, das auf den Richtlinien der IntReALL beruht (Conter et al. 2010). Das gewählte Therapieregime entspricht den etablierten Therapieoptionen im deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext (NCCN 2020, GPOH 2016).

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

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
20120215	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben. Die Analyse erfolgte gemäß dem Intention-to-treat (ITT-)Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein

hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie 20120215 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
20120215	Ja <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• EFS</li> </ul>	Ja <ul style="list-style-type: none"> <li>• MRD-Remission</li> <li>• Kumulative Rezidivinzidenz</li> <li>• Rate der alloHSZT</li> <li>• 100-Tage Mortalität nach alloHSZT</li> </ul>	Nein <sup>a</sup>	Ja <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsrelevante Endpunkte</li> </ul>
<p>a: Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie nicht erhoben.  alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; EFS: ereignisfreies Überleben; MRD: minimale Resterkrankung  Quelle: (Amgen 2020a)</p>				

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe



- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

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

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

#### 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
20120215	<p>Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde in einer regelhaften klinischen Erhebung gemessen. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Kaplan-Meier-(KM)-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [<math>&lt; 1</math> Jahr und <math>&gt; 9</math> Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert <math>&lt; 10^{-3}</math> vs. M1 mit MRD-Wert <math>\geq 10^{-3}</math> vs. M2).</p> <p><u>Unterstützender Endpunkt:</u></p> <p><u>EFS</u> ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder M2-Knochenmarks (<math>&gt; 5</math> % bis <math>&lt; 25</math> % Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, Sekundärtumor oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Rezidiv war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)</li> <li>• Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)</li> <li>• Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)</li> </ul> <p>CR war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1-Knochenmark (<math>&lt; 5</math> % Blasten im Knochenmark)</li> <li>• Keine Blasten im peripheren Blut</li> <li>• Keine extramedulläre Leukämie</li> </ul> <p>Der CR-Status wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes erhoben. Dazu wurden entsprechende Knochenmarksbiopsien und Blutproben in der Screeningphase zwischen Tag -21 und Tag null und nach Therapiebeginn an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, sechs Monate, neun Monate und zwölf Monate nach der alloHSZT genommen. Eine Lumbalpunktion zur</p>

Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurde am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt. Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt.

Patienten, die innerhalb eines Behandlungszyklus (keine CR erreichen oder aufrechterhalten konnten), wurden als Therapieversager betrachtet und einem EFS von einem Tag zugeordnet. Überlebende und rezidivfreie Patienten wurden am Tag ihrer letzten Erkrankungsbeurteilung zensiert.

Der Krankheits- und Überlebensstatus der Patienten wurde während der Studie kontinuierlich erhoben. Die Analysen bezogen sich auf alle Patienten im FAS. Die KM-Methode wurde angewendet. Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des EFS bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr vs.  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).

ALL: akute lymphatische Leukämie; CR: komplette Remission; CT: Computertomographie; EFS: ereignisfreies Überleben; FAS: Full-Analysis-Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; MRT: Magnetresonanztomographie; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $< 5$  % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und  $< 25$  % Blasten; M3: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $> 25$  % Blasten; ZNS: Zentralnervensystem.

Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2020b, Amgen 2020c)

*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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder 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 den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden bzw. werden konnte. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie 20120215 liegen Daten des FAS aus zwei Datenschnitten vor. Der zweite Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses von der EMA angefordert.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Blinatumomab				HC3				Blinatumomab vs. HC3	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>1. Datenschnitt</b>										
Gesamtüberleben	54	8 (14,8)	46 (85,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	54	16 (29,6)	38 (70,4)	n.b. [15,7; n.b.]	0,43 [0,18; 1,01]	0,047
<b>2. Datenschnitt</b>										
Gesamtüberleben	54	9 (16,7)	45 (83,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	57	23 (40,4)	34 (59,6)	n.b. [17,5; n.b.]	0,33 [0,15; 0,72]	0,003
<p>a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.</p> <p>b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR &lt; 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres Überleben für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.</p> <p>c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [&lt; 1 Jahr und &gt; 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert &lt; 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit ≥ 5 % und &lt; 25 % Blasten; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>										

Tabelle 4-17: Ergebnisse für KM-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab Überlebensrate <sup>a</sup> in % [95 %-KI]	HC3 Überlebensrate <sup>a</sup> in % [95 %-KI]
<b>1. Datenschnitt (Blinatumomab: N = 54; HC3: N = 54)</b>		
3 Monate <sup>b</sup>	100,0 [100,0; 100,0]	95,8 [84,4; 98,9]
6 Monate <sup>b</sup>	93,9 [82,3; 98,0]	91,4 [78,6; 96,7]
12 Monate <sup>b</sup>	86,7 [72,6; 93,9]	70,6 [53,7; 82,3]
18 Monate <sup>b</sup>	81,1 [65,5; 90,2]	64,2 [46,5; 77,3]
24 Monate <sup>b</sup>	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
36 Monate <sup>b</sup>	81,1 [65,5; 90,2]	55,8 [36,9; 71,0]
48 Monate <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
60 Monate <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
<b>2. Datenschnitt (Blinatumomab: N = 54; HC3: N = 57)</b>		
3 Monate <sup>b</sup>	100,0 [100,0; 100,0]	96,1 [85,2; 99,0]
6 Monate <sup>b</sup>	94,3 [83,5; 98,1]	92,2 [80,4; 97,0]
12 Monate <sup>b</sup>	88,4 [76,1; 94,6]	72,5 [58,1; 82,7]
18 Monate <sup>b</sup>	84,4 [71,2; 91,9]	64,0 [49,0; 75,6]
24 Monate <sup>b</sup>	82,2 [68,5; 90,3]	54,8 [39,6; 67,6]
36 Monate <sup>b</sup>	82,2 [68,5; 90,3]	51,9 [36,6; 65,1]
48 Monate <sup>b</sup>	82,2 [68,5; 90,3]	51,9 [36,6; 65,1]
60 Monate <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern.		
b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.		
HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar.		
Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G		

Während des Beobachtungszeitraumes der ersten Interimsanalyse verstarben acht Patienten (14,8 %), die mit Blinatumomab behandelt worden waren. Die übrigen 46 Patienten (85,2 %) lebten zum Zeitpunkt des jeweiligen letzten Follow-up und wurden somit zensiert. Von den Patienten, die mit HC3 behandelt worden waren, verstarben 16 von 54 Patienten (29,6 %) und somit doppelt so viele wie im Blinatumomab-Studienarm. Im Vergleichsarm wurden 38 Patienten (70,4 %) zensiert. Das Risiko der Kinder zu versterben, konnte durch Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur Therapie mit HC3 dramatisch relevant reduziert werden (HR: 0,43; 95 %-KI [0,18; 1,01]; p = 0,047) (Tabelle 4-16).

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse umfasste das FAS 111 Patienten, von denen 54 Patienten mit Blinatumomab und 57 Patienten mit HC3 behandelt wurden. Zu diesem

Analysezeitpunkt waren neun Patienten (16,7 %) im Blinatumomab-Studienarm und mit 23 Patienten (40,4 %) mehr als doppelt so viele Kinder im HC3-Studienarm verstorben. Die weiteren 45 Patienten (83,3 %), die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 34 Patienten (59,6 %), die HC3 erhielten, lebten zum Zeitpunkt des letzten Follow-up und wurden zensiert. Das Sterberisiko konnte durch die Therapie mit Blinatumomab im Vergleich zu HC3 um 67 % reduziert werden (HR: 0,33; 95 %-KI [0,15; 0,72];  $p = 0,003$ ) (Tabelle 4-16). Dies entspricht einem klinisch äußerst bedeutsamen und erheblichen Therapieerfolg für die betroffenen Kinder.

Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bis zum zweiten Datenschnitt nicht erreicht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei Therapie mit Blinatumomab zu jedem Zeitpunkt höher als bei Behandlung mit HC3 (Tabelle 4-17). Die zugehörigen KM-Kurven verlaufen deutlich separiert voneinander und belegen eine klinisch höchst relevante und signifikant längere Überlebenszeit für Kinder, die eine Therapie mit Blinatumomab erhalten haben, im Vergleich zur Behandlung mit HC3 (Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4).

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

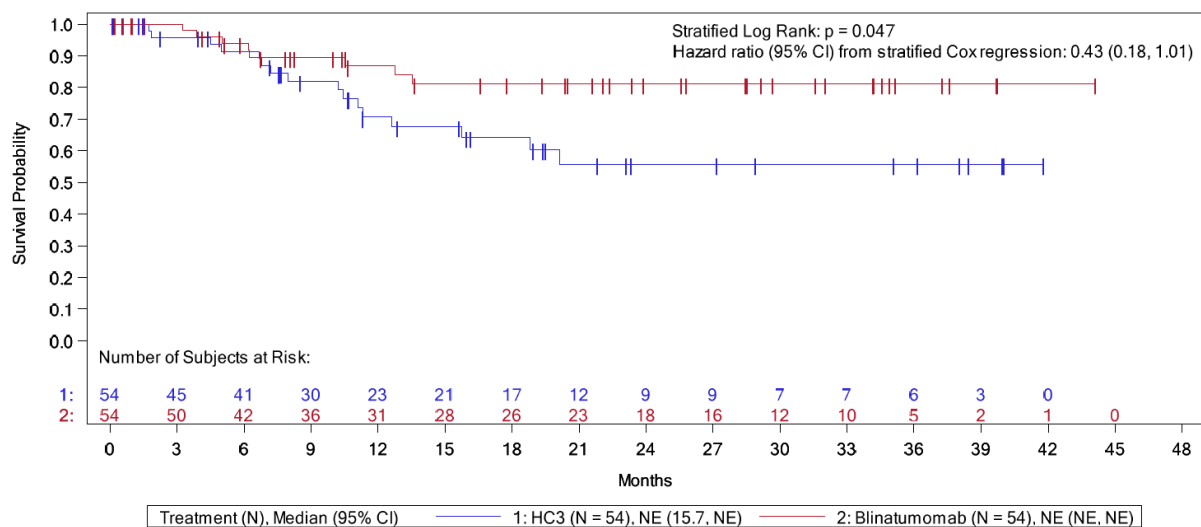
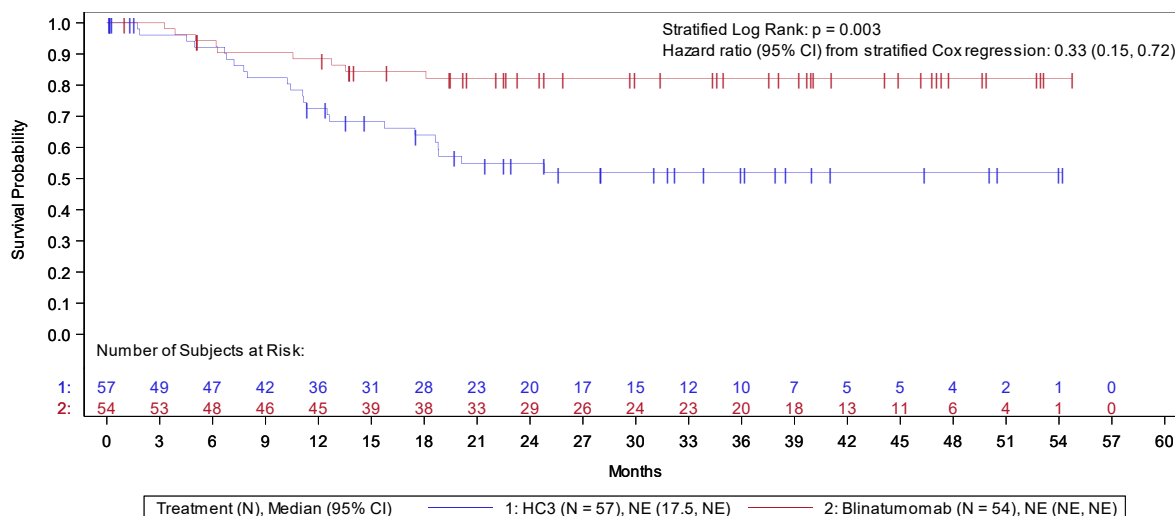


Abbildung 4-3: KM-Kurven für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts

Quelle: (Amgen 2020a)





CI = Confidence Interval. NE = Not estimable.  
Censor indicated by vertical bar |.  
Snapshot date: 14SEP2020

Program: /userdata/stat/amg/103/onc/20120215/analysis/ema\_202009/figures/program/f-km-os-fas.sas  
Output: f14-04-001-001-km-os-fas.rtf (Date Generated: 17SEP2020:00:11) Source Data: adam.adsl, adam.adtteeff

Abbildung 4-4: KM-Kurven für Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts  
Quelle: Anhang 4-G

**EFS**

Tabelle 4-18: Ergebnisse für EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 54)			Blinatumomab vs. HC3	
Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>EFS</b>							
17 (31,5)	37 (68,5)	n.b. [24,4; n.b.]	31 (57,4)	23 (42,6)	7,6 [4,5; 12,7]	0,33 [0,18; 0,61]	< 0,001
<b>Sensitivitätsanalyse zum EFS<sup>e</sup></b>							
17 (31,5)	37 (68,5)	n.b. [24,4; n.b.]	31 (57,4)	23 (42,6)	7,6 [5,4; 14,6]	0,33 [0,18; 0,62]	< 0,001

a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.  
b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.  
c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).  
d: p-Wert für stratifizierte Log-Rank-Test.  
e: Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, indem die Ergebnisse für EFS nach Alter und Knochenmark-/MRD-Status stratifiziert wurden.

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

e: Beobachtete / zensierte EFS Zeiten beider Studienarme sind dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm stattfinden sollte, um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen abzuschwächen; für Todesfälle wird weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.

EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und < 25 % Blasten; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus.

Datenschnitt: 17.07.2019

Quelle: (Amgen 2020a)

Tabelle 4-19: Ergebnisse für KM-ereignisfreie-Überlebensraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Ereignisfreie Überlebensrate <sup>a</sup> in % [95 %-KI]	HC3 (N = 54) Ereignisfreie Überlebensrate <sup>a</sup> in % [95 %-KI]
<b>EFS</b>		
3 Monate <sup>b</sup>	100,0 [n.b.; n.b.]	75,6 [60,9; 85,4]
6 Monate <sup>b</sup>	85,3 [71,6; 92,7]	55,7 [40,4; 68,6]
12 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	38,4 [24,1; 52,5]
18 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	32,5 [18,8; 46,9]
24 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	27,1 [13,2; 43,0]
36 Monate <sup>b</sup>	57,9 [40,0; 72,2]	27,1 [13,2; 43,0]
48 Monate <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
<b>Sensitivitätsanalyse zum EFS<sup>c</sup></b>		
3 Monate <sup>b</sup>	100,0 [n.b.; n.b.]	76,4 [62,1; 85,9]
6 Monate <sup>b</sup>	85,3 [71,6; 92,7]	56,3 [41,0; 69,1]
12 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	38,8 [24,4; 52,9]
18 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	32,8 [19,1; 47,3]
24 Monate <sup>b</sup>	66,2 [50,1; 78,2]	27,4 [13,4; 43,3]
36 Monate <sup>b</sup>	57,9 [40,0; 72,2]	27,4 [13,4; 43,3]
48 Monate <sup>b</sup>	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]

a: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern.

b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.

c: Beobachtete / zensierte EFS Zeiten beider Studienarme sind dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm stattfinden sollte, um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen abzuschwächen; für Todesfälle wird weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.

EFS: ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar.  
 Datenschnitt: 17.07.2019  
 Quelle: (Amgen 2020a)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Ereignisarten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Ereignis</b>	<b>Blinatumomab (N = 54) Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>HC3 (N = 54) Patienten mit Ereignis n (%)</b>
<b>EFS</b>		
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	6 (11,1)	12 (22,2)
Tod jeglicher Ursache	4 (7,4)	2 (3,7)
M2 Knochenmark nach CR	4 (7,4)	12 (22,2)
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	2 (3,7)	0 (0,0)
ZNS extramedulläres Rezidiv	1 (1,9)	2 (3,7)
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	0 (0,0)	3 (5,6)
Nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR	0 (0,0)	0 (0,0)
Sekundäres Malignom	0 (0,0)	0 (0,0)
Testikuläres extramedulläres Rezidiv	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Sensitivitätsanalyse zum EFS<sup>c</sup></b>		
Isoliertes Knochenmarksrezidiv	6 (11,1)	12 (22,2)
Tod jeglicher Ursache	4 (7,4)	2 (3,7)
M2 Knochenmark nach CR	4 (7,4)	12 (22,2)
Kombiniertes Knochenmarksrezidiv	2 (3,7)	0 (0,0)
ZNS extramedulläres Rezidiv	1 (1,9)	2 (3,7)
Extramedulläres Rezidiv an anderer Stelle	0 (0,0)	3 (5,6)
Nach Behandlung mit Prüfsubstanz keine CR	0 (0,0)	0 (0,0)
Sekundäres Malignom	0 (0,0)	0 (0,0)
Testikuläres extramedulläres Rezidiv	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.            b: Überlebensrate basierend auf KM-Schätzern.            c: Beobachtete / zensierte EFS Zeiten beider Studienarme sind dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm stattfinden sollte, um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen abzuschwächen; für Todesfälle wird weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.            CR: komplette Remission; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar.            Datenschnitt: 17.07.2019</p>		

Quelle: (Amgen 2020a)
-----------------------

Relevante Ereignisse wurden bei 17 von 54 Patienten (31,5 %) im Blinatumomab-Arm und bei 31 von 54 (57,4 %) im HC3-Arm berichtet (Tabelle 4-18). Die Hazard Ratio für das EFS betrug 0,33 (95 %-KI [0,18; 0,61]) zugunsten von Blinatumomab (Tabelle 4-18). Die 24-Monats-KM-Schätzung des EFS betrug 66,2 % (95 %-KI [50,1;78,2]) für Blinatumomab und 27,1 % (95 %-KI [13,2; 43,0]) für HC3 (Tabelle 4-19).

Das mediane EFS betrug 7,6 Monate (95 %-KI [4,5; 12,7]) bei Therapie mit HC3 (Tabelle 4-18). Aufgrund des positiven Effekts der Blinatumomab-Therapie wurde die mediane Überlebenszeit bisher nicht erreicht (n.b. mit 95 %-KI [24,4; n.b]). Die ereignisfreie Überlebenszeit konnte durch Behandlung mit Blinatumomab signifikant verlängert werden ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-18).

Die dargestellte Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die unterschiedlichen Zykluslängen der Behandlungsarme keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatten (Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20). Sie bestätigt die Robustheit der Hauptanalyse des unterstützenden Endpunkts EFS und die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Therapie mit HC3.

Die zugehörigen KM-Kurven (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6) verlaufen separiert voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber HC3 in Bezug auf das EFS.

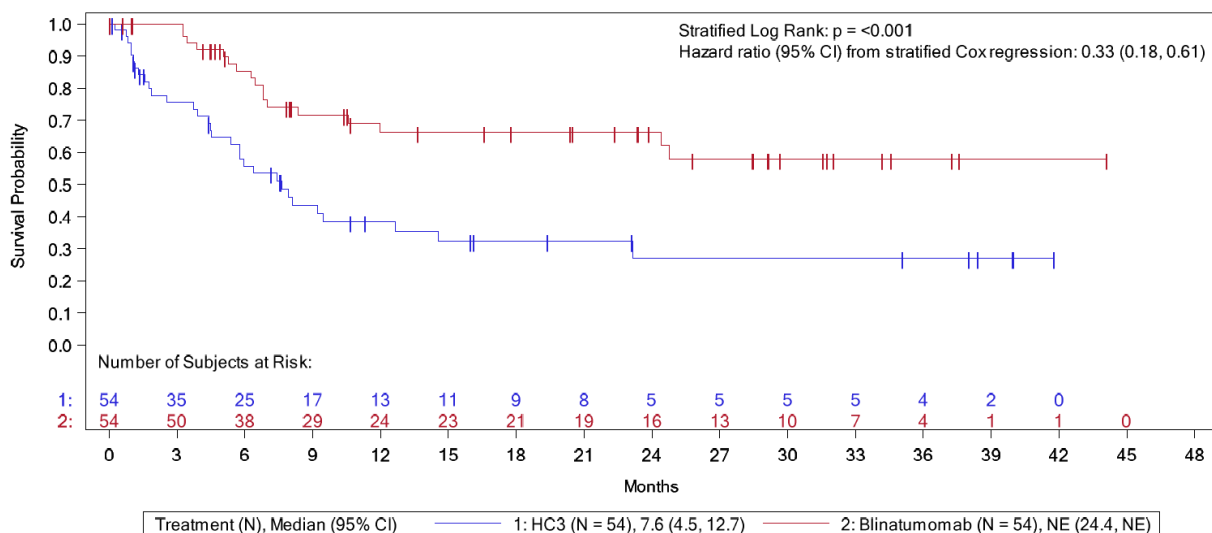


Abbildung 4-5: KM-Kurven für EFS

Quelle: (Amgen 2020a)

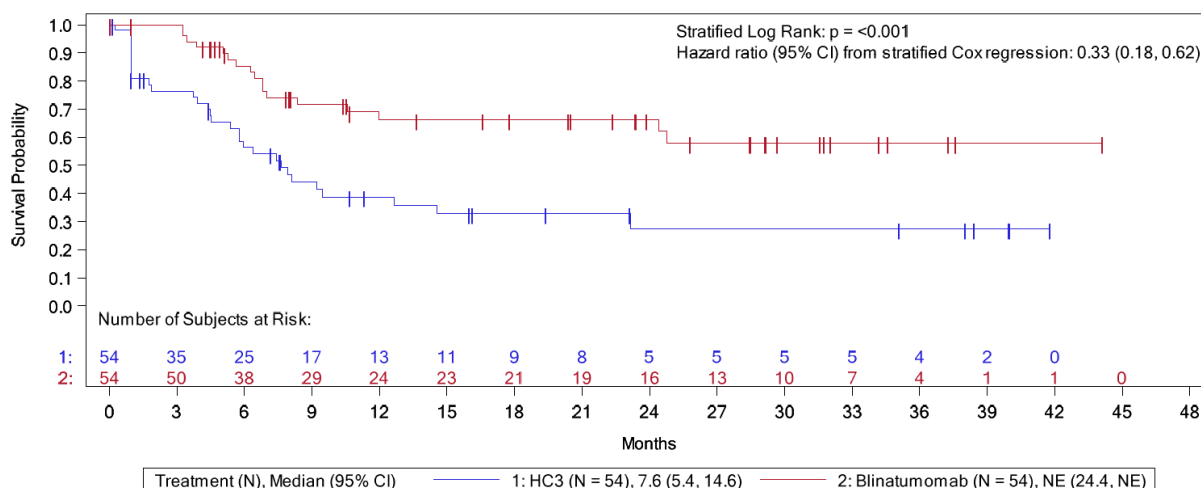


Abbildung 4-6: KM-Kurven für Sensitivitätsanalyse des EFS

Quelle:(Amgen 2020a)

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

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2 MRD-Remission – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts MRD-Remission

Studie	Operationalisierung
20120215	Die MRD-Remissionsrate innerhalb eines Behandlungszyklus wurde bestimmt durch die Reduktion der Leukämiezellen auf unter $< 10^{-4}$ (weniger als eine Leukämiezelle unter 10.000 normalen Zellen). Die Nachweisgrenze $< 10^{-4}$ wurde als negativer MRD-Status (molekulare Remission) definiert. Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden so betrachtet, als hätten sie keine MRD-Remission erreicht. Die MRD-Remissionsrate wurde mittels der PCR-Analyse oder Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor bestimmt. Die Auswertung des Endpunkts wurde von einem unabhängigen DMC

geprüft. Die MRD-Remission wurde während der Screeningphase sowie an Tag 29 ( $\pm 2$  Tage) nach Behandlungsbeginn mit der Prüfsubstanz analysiert. Während der Kurzzeit-Wirksamkeitsnachuntersuchung wurde eine Knochenmarksentnahme an Tag 45 und Tag 90 und anschließend alle drei Monate nach alloHSZT durchgeführt. Die letzte Knochenmarkentnahme fand zwölf Monate nach alloHSZT statt.

Zum Vergleich zwischen Blinatumomab und der Chemotherapie im Vergleichsarm wurden als Effektschätzer ARR, RR und OR jeweils mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zudem wurde der p-Wert mithilfe eines zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, der nach Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr und  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M2) stratifiziert wurde, berechnet. Die Analysen bezogen sich auf das MRD-Evaluable-Set, das identisch mit dem FAS war. Basierend auf dem MRD-Evaluable-Set, wurden drei Sensitivitätsanalysen für Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab, für Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden und Patienten, für die mindestens eine MRD Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt, durchgeführt.

ARR: absolute Risikoreduktion; DMC: Data Monitoring Committee; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $< 5$  % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und  $< 25$  % Blasten; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; PCR: Polymerase-Kettenreaktion.

Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2020b, Amgen 2020c)

*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 MRD-Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt MRD-Remission entspricht einem objektiv erhobenen Endpunkt über PCR oder Durchflusszytometrie. Die Auswertung wurde vordefiniert im MRD Evaluation Set durchgeführt, wobei dieses allerdings identisch

zum FAS ist: das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts MRD-Remission wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für MRD-Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab		HC3		Blinatumomab vs. HC3			p-Wert <sup>e</sup>
N <sup>a</sup>	Patienten in Remission n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten in Remission n (%)	OR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	ARR <sup>c</sup> [95 %-KI]	
<b>MRD-Remission gemäß PCR</b>							
49	44 (89,8)	48	26 (54,2)	7,0 [2,4; 20,5]	1,4 <sup>d</sup> [1,1; 1,8]	0,4 [0,2; 0,5]	0,017 <sup>e</sup>
<b>MRD-Remission gemäß Durchflusszytometrie</b>							
53	48 (90,6)	53	32 (60,4)	6,1 [2,1; 17,5]	1,5 [1,1; 1,9]	0,3 [0,1; 0,5]	0,003 <sup>e</sup>
<b>MRD-Remission für Patienten mit MRD-Remission bei Baseline<sup>f</sup></b>							
20	17 (85,0)	23	20 (87,0)	-2,0 <sup>g</sup> [-31,2; 28,0]			n.v.
<b>MRD-Remission für Patienten ohne MRD-Remission bei Baseline<sup>f</sup></b>							
29	27 (93,1)	25	6 (24,0)	69,1 <sup>g</sup> [45,4; 85,5]			n.v.
<b>Sensitivitätsanalysen gemäß PCR</b>							
<b>Sensitivitätsanalyse der Patienten, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab</b>							
27	25 (92,6)	23	11 (47,8)	44,8 <sup>g</sup> [22,1; 67,4]			< 0,001 <sup>h</sup>
<b>Sensitivitätsanalyse der Patienten, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden</b>							
49	44 (89,8)	48	26 (54,2)	35,6 <sup>g</sup> [19,2; 52,1]			< 0,001 <sup>h</sup>
<b>Sensitivitätsanalyse der Patienten, für die mindestens eine MRD Beurteilung nach Behandlungsbeginn vorliegt</b>							
47	44 (93,6)	47	26 (55,3)	38,3 <sup>g</sup> [22,5; 54,1]			< 0,001 <sup>h</sup>
a: Angegeben ist die Anzahl der bewerteten Patienten. Die Anzahl der bewerteten Patienten beinhaltet Patienten entsprechenden Analysesets, für die ein Baseline MRD-Marker für die entsprechende Methode vorliegt.							

b: Odds Ratio und das relative Risiko wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Logit Link berechnet. Eine OR oder RR < 1,0 zeigt eine geringere Ereignisrate / ein geringeres Risiko für Blinatumomab im Vergleich zur HC3 an.

c: Stratifiziert nach Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr und  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).

d: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich.

e: p-Wert basierend auf RR.

f: Gemäß PCR und Durchflusszytometrie. Wenn für den Status der MRD bei Baseline sowohl ein PCR- als auch ein Durchflusszytometrie-Wert verfügbar waren, wurde der PCR-Wert für die MRD herangezogen, da die PCR sensitiver ist. Darstellung gemäß (Locatelli et al. 2021).

g: Behandlungsdifferenz in % [95 %-KI].

h: Cochran-Mantel-Haenszel Test angepasst an die Stratifizierungsfaktoren: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr und  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).

ARR: absolute Risikoreduktion; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $< 5$  % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und  $< 25$  % Blasten; N: Anzahl bewerteter Patienten im Analyse-Set; n: Patienten in Remission; n.v.: nicht verfügbar; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RR: relatives Risiko; vs.: versus.

Datenschnitt: 17.07.2019

Quelle: (Amgen 2020a, Locatelli et al. 2021), Anhang 4-G

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

Eine MRD-Remission mittels PCR wurde bei 90 % der Patienten (44/49) im Blinatumomab-Arm und bei 54 % (26/48) im HC3-Arm beobachtet. Daraus ergibt sich eine absolute Risikoreduktion um 40 % zugunsten einer Behandlung mit Blinatumomab (ARR: 0,4; 95 %-KI [0,2; 0,5]). Das zugehörige relative Risiko bestätigt eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission bei Behandlung mit Blinatumomab zu erreichen (RR: 1,4; 95 %-KI [1,1; 1,8],  $p = 0,017$ ). Die Ergebnisse der Messung mittels Durchflusszytometrie entsprechen den Ergebnissen der PCR-Analyse. In der Teilgruppe der Patienten, die sich bereits zur Baseline in MRD-Remission befanden, wurde kein Behandlungsunterschied beobachtet (Blinatumomab: 85 %; HC3: 87 %). In der Teilgruppe der Patienten, die bei Baseline eine nachweisbare MRD ( $> 10^{-4}$ ) hatten, erreichten mit 93 % der Patienten (27/29) fast alle Kinder, die mit Blinatumomab behandelt wurden, eine MRD-Remission. In der Kontrollgruppe waren es nur 24 % (6/25) der Patienten (absolute prozentuale Differenz: 69,1 %; 95 %-KI [45,4; 85,5]).

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

Für den Endpunkt MRD-Remission wurden drei Sensitivitätsanalysen im CSR der Studie 20120215 vordefiniert und durchgeführt. Hierbei wurden entweder nur Patienten betrachtet, bei deren Behandlung es keine maßgeblichen Abweichungen vom Studienprotokoll gab, die mit der Prüfsubstanz behandelt wurden oder für die mindestens eine MRD Beurteilung nach



Behandlungsbeginn vorliegt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Hauptanalyse des Endpunkts MRD-Remission und die deutliche Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber einer Therapie mit HC3.

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

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.3 Kumulative Rezidivinzidenz – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz

Studie	Operationalisierung
20120215	<p>Es wurde der kumulative Anteil an Patienten erhoben, die nach Studieneintritt ein Rezidiv erlitten. Ein Rezidiv wurde durch das Auftreten von mindestens einem der folgenden Kriterien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)</li> <li>• Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)</li> <li>• Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)</li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz wurde durch Entnahme von Knochenmark und durch die Überprüfung des peripheren Blutbildes durchgeführt. Dazu wurden entsprechende Knochenmarksbiopsien und Blutproben in der Screeningphase zwischen Tag -21 und Tag null und nach Therapiebeginn an Tag 29 und im anschließenden Kurzzeit-Follow-up 45 Tage, 90 Tage, sechs Monate, neun Monate und zwölf Monate nach der alloHSZT genommen. Eine Lumbalpunktion zur Feststellung eines ZNS-Rezidivs wurde am Ende des Behandlungszyklus (Tag 29) durchgeführt. Bei Auftritt klinischer Anzeichen eines ZNS-Befalls wurde ein ZNS-Rezidiv anhand diagnostischer Methoden (kraniale CT, MRT) und ggf. anschließender Biopsie festgestellt. Im Falle einer uni- oder bilateralen schmerzlosen Hodenvergrößerung wurde die Infiltration leukämischer Blasten anhand einer Biopsie bestätigt. Der Befall anderer Körperstellen wurde anhand von bildgebenden Verfahren und ggfs. anschließender Biopsie festgestellt.</p>

Die Analysen bezogen sich auf das FAS. Die KM-Methode wurde angewendet. Die kumulative Rezidivinzidenz wurde mittels Fine und Gray's Erweiterung des Cox-Regressions-Modells analysiert. Alle vor Erleiden eines Rezidivs aufgetretenen Todesfälle, die nicht mit einem anderweitigen Rezidiv zusammenhängen, wurden als konkurrierendes Risiko zum eigentlichen Rezidiv behandelt. Die HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und die kumulative Inzidenzfunktion wurden anhand eines Unterverteilungs-Hazard-Modells berechnet. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr und  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2). Die „Dauer der hämatologischen Remission“ wurde berechnet als eins minus kumulative Inzidenzfunktion hämatologischer Rezidive mit anderweitiger Todesursache als konkurrierendem Ereignis.

ALL: akute lymphatische Leukämie; CT: Computertomographie; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; MRT: Magnetresonanztomographie; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $< 5$  % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und  $< 25$  % Blasten; M3: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $> 25$  % Blasten; ZNS: Zentralnervensystem

Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2020b, Amgen 2020c)

*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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für kumulative Rezidivinzidenz in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt kumulative Rezidivinzidenz entspricht einem unverzerrt erhobenen Endpunkt, da die Überprüfung und Einschätzung des Rezidivs anhand etablierter Methoden und eindeutiger diagnostischer Kriterien durchgeführt wurden. Zudem wurde der Endpunkt adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die

Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für kumulative Rezidivinzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 54)			Blinatumomab vs. HC3	
Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>Kumulative Rezidivinzidenz<sup>e</sup></b>							
13 (24,1)	37 (68,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	30 (55,6)	23 (42,6)	7,9 [5,8; 23,1]	0,24 [0,13; 0,46]	< 0,001
<p>a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.</p> <p>b: Die Schätzer der Hazard Ratio Unterverteilung wurde anhand eines Unterverteilungs-Cox-Modells berechnet. Eine HR &lt; 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.</p> <p>c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [&lt; 1 Jahr und &gt; 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert &lt; 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).</p> <p>d: p-Wert basierend auf dem stratifizierten Gray's-Test.</p> <p>e: Anderweitige Todesursache als konkurrierendes Ereignis, n (%): Blinatumomab: 4 (7,4); HC3: 1 (1,9).</p> <p>HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit &lt; 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit ≥ 5 % und &lt; 25 % Blasten; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus.</p> <p>Datenschnitt: 17.07.2019</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>							

Tabelle 4-27: Ergebnisse der KM-Schätzer zur kumulativen Rezidivinzidenz zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitpunkte	Blinatumomab (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz <sup>a</sup> in % [95 %-KI]	HC3 (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz <sup>a</sup> in % [95 %-KI]
3 Monate <sup>b</sup>	0,0 [n.b.; n.b.]	22,3 [11,8; 34,8]
6 Monate <sup>b</sup>	10,7 [3,9; 21,5]	42,1 [27,7; 55,8]

<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Blinatumomab (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz<sup>a</sup> in % [95 %-KI]</b>	<b>HC3 (N = 54) Kumulative Rezidivinzidenz<sup>a</sup> in % [95 %-KI]</b>
12 Monate <sup>b</sup>	24,9 [13,2; 38,5]	59,5 [43,0; 72,6]
18 Monate <sup>b</sup>	24,9 [13,2; 38,5]	65,4 [48,2; 78,1]
24 Monate <sup>b</sup>	24,9 [13,2; 38,5]	70,8 [50,7; 83,9]
36 Monate <sup>b</sup>	33,2 [18,0; 49,1]	70,8 [50,7; 83,9]
<p>a: Kumulative Rezidivinzidenz basierend auf Schätzern der kumulativen Inzidenzfunktion mit anderweitiger Todesursache als konkurrierendem Ereignis.</p> <p>b: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.</p> <p>HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>		

Insgesamt trat bei 13 von 54 Patienten (24,1 %) im FAS, die mit Blinatumomab behandelt wurden, und bei 30 von 54 Patienten (55,6 %), die mit der Vergleichstherapie behandelt wurden, ein relevantes Ereignis (Tod durch Krankheitsprogression oder Rezidiv) auf. Die meisten dieser Ereignisse waren Rezidive, ein Patient im HC3-Arm verstarb aufgrund von Krankheitsprogression.

Die mediane Zeit bis zum Rezidiv betrug 7,9 Monate (95 %-KI [5,8; 23,1]) im HC3-Studienarm, während sie im Blinatumomab-Studienarm nicht erreicht wurde (95 %-KI [n.b.; n.b.]). Die KM-Kurven in Abbildung 4-7 zeigen, dass die kumulative Rezidivinzidenz für Blinatumomab während des gesamten Beobachtungszeitraum unter der des Vergleichsarms lag ( $p < 0,001$ ). Die kumulative Rezidivrate nach 24 Monaten war unter HC3 nahezu dreimal so hoch (70,8 %; 95 %-KI [50,7; 83,9]) wie unter Blinatumomab (24,9 %; 95 %-KI [13,2; 38,5]) (Tabelle 4-27). Das Risiko für ein Rezidiv wurde für betroffene Kinder um 76 % reduziert. Es ergibt sich daher ein nicht nur statistisch signifikanter, sondern auch klinisch relevanter und erheblicher Vorteil für die Therapie mit Blinatumomab (HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p < 0,001$ ).

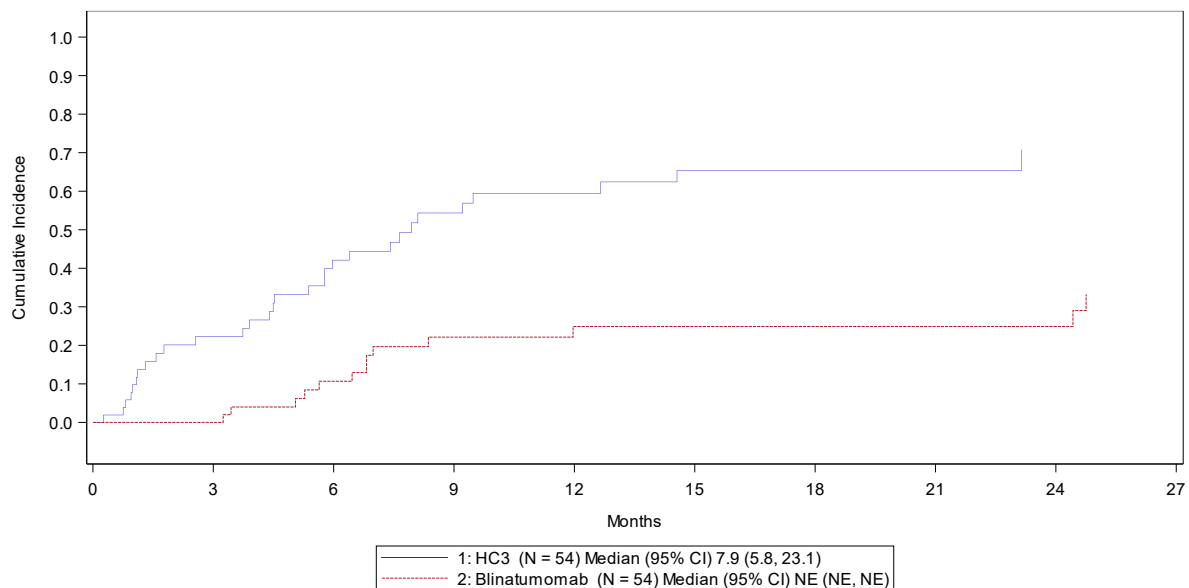


Abbildung 4-7: KM-Kurven für kumulative Rezidivinzidenz

Quelle: (Amgen 2020a)

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

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.4 Rate der alloHSZT in CR– RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR

Studie	Operationalisierung
20120215	Anteil der Patienten, die nach Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht hatten und nachfolgend eine alloHSZT erhalten haben. CR war folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• M1-Knochenmark (&lt; 5 % Blasten im Knochenmark)</li> <li>• Keine Blasten im peripheren Blut</li> </ul>

- Keine extramedulläre Leukämie

Die Analysen bezogen sich auf das FAS.

*Unterstützende Endpunkte:*

Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt alloHSZT bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up. Patienten, die noch am Leben waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt bekannt war, dass sie noch am Leben waren. Die KM-Methode wurde angewendet. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Zur Bewertung der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens bei Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit HC3 behandelt wurden, wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Alle Berechnungen enthielten die Stratifizierungsfaktoren Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [ $< 1$  Jahr und  $> 9$  Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert  $< 10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).

100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR: ist definiert als Anteil der Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 eine CR erreicht und eine alloHSZT erhalten haben und innerhalb von 100 Tagen nach der alloHSZT verstorben waren. Dabei wurde die Mortalitätsrate bis zu 100 Tage nach der alloHSZT anhand der KM-Methode für den Zeitraum ab der alloHSZT bis zum Tod oder zum Datum der zuletzt ausgewerteten Beobachtung untersucht.

Der Krankheits- und Überlebensstatus der Patienten wurde während der Studie kontinuierlich erhoben. Die Analysen bezogen sich auf das HSCT-Analysis-Set, das alle Patienten im SAS, die eine alloHSZT erhalten haben, umfasst. Das SAS umfasste alle Patienten, die eine Therapie gemäß Protokoll mit der jeweiligen Studienmedikation erhalten haben.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: komplette Remission; FAS: Full-Analysis-Set; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $< 5$  % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und  $< 25$  % Blasten; SAS: Safety-Analysis-Set.

Quelle: (Amgen 2020a, Amgen 2020b, Amgen 2020c)

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Anteil der Patienten, die eine alloHSZT in CR erhalten haben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Der Endpunkt Rate der alloHSZT in CR entspricht einem unverzerrt und objektiv erhobenen Endpunkt, da die Durchführung nur gemäß vordefinierten und klinisch etablierten Kriterien erfolgen konnte. Zudem wurde der Endpunkt adäquat gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotential vor. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Rate der alloHSZT in CR wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rate der alloHSZT in CR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Rate der alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 54)			HC3 (N = 54)			Blinatumomab vs. HC3	
Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur alloHSZT in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit bis zur alloHSZT in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>Rate der alloHSZT in CR<sup>e,f</sup></b>							
48 (88,9)	6 (11,1)	1,9 [1,8; 1,9]	38 <sup>g</sup> (70,4)	16 (29,6)	1,7 [1,6; 2,0]	1,05 [0,67; 1,65]	0,84
a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensurierung, dividiert durch 30,5.							

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert <  $10^{-3}$  vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).

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

e: vor Eintreten eines Rezidivs.

f: Unter der Therapie mit Blinatumomab wurden sechs von 54 (11,1 %) und unter der Therapie mit HC3 wurden 16 von 54 Patienten (29,6 %) zensiert. Die Zensierung erfolgte für je fünf von 54 Patienten (9,3 %), da sie zum Ende des Beobachtungszeitraums ohne alloHSZT lebten.

g: Zusätzlich erhielten acht Patienten nach dem Eintreten eines Rezidivs eine alloHSZT.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission;

HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit  $\geq 5$  % und < 25 % Blasten; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus.

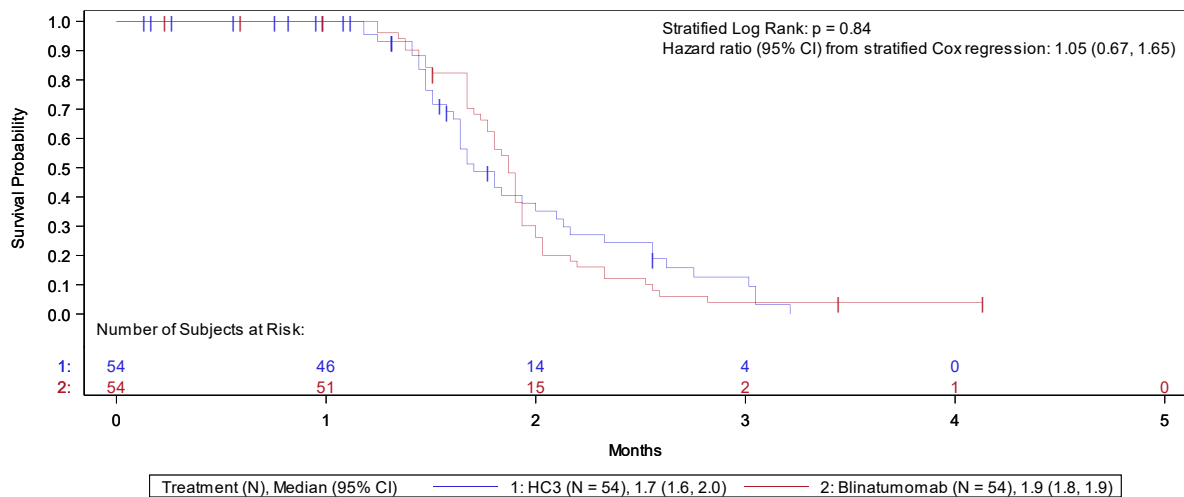
Datenschnitt: 17.07.2019

Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums konnten 48 von 54 Kinder (88,9 %), die mit Blinatumomab behandelt wurden und 38 von 54 Kinder (70,4 %), die mit HC3 behandelt wurden, erfolgreich in einer zweiten CR zur alloHSZT geführt werden. Im HC3-Studienarm wurden zusätzlich acht Patienten trotz eines erneuten Rezidivs transplantiert. Transplantationen im HC3-Arm fanden insgesamt bei 85,2 % der Patienten statt (46/54).

Insgesamt liegt eine klinisch relevante numerische Überlegenheit (Blinatumomab: 88,9 %, HC3: 70,4 %) für die Rate der alloHSZT in CR unter Blinatumomab im Vergleich zur HC3 vor (HR: 1,05; 95 %-KI [0,67; 1,65];  $p = 0,84$ ). Die Zeit bis zur Transplantation war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Blinatumomab: 1,9 Monate (95 %-KI [1,8; 1,9]; HC3: 1,7 Monate (95 %-KI [1,3; 2,0]) (siehe Abbildung 4-8).





CI = Confidence Interval.  
 Censor indicated by vertical bar |.  
 Data cut-off date: 17 JUL 2019

Program: /userdata/stat/amg103/onc/20120215/analysis/german\_hta\_pacfigures/f-km-allohsct-tte-fas.sas  
 Output: /userdata/stat/amg103/onc/20120215/analysis/german\_hta\_pacfigures/output/f14-04-006-001-km-allohsct-tte-fas.rtf  
 (Date Generated: 04 JAN 2021 : 00:35) Source Data: adampc.adsl, adampc.adtteeff

Abbildung 4-8: KM-Kurven für Rate der alloHSZT in CR

Quelle: Anhang 4-G

### Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Blinatumomab (N = 48)			HC3 (N = 38)			Blinatumomab vs. HC3	
Patienten mit Ereignis n(%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Tagen <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n(%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Überlebenszeit in Tagen <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
7 (14,6)	41 (85,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	12 (31,6)	26 (68,4)	n.b. [341,0; n.b.]	0,31 [0,11; 0,88]	0,019

a: Tage sind kalkuliert als Tage von alloHSZT bis Tod / Zensurierung.

b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate und ein längeres Überleben für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.

c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).

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

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CR: Komplette Remission; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MRD: minimale Resterkrankung; M1: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -aspirat mit < 5 % Blasten, ausreichende Zellularität und regenerierende Hämatopoese; M2: repräsentative/s Knochenmarksbiopsie oder -

aspirat mit  $\geq 5\%$  und  $< 25\%$  Blasten; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; vs.: versus.  
 Datenschnitt: 17.07.2019  
 Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G

Tabelle 4-32: Ergebnisse für 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Blinatumomab (N = 48) Mortalitätsrate<sup>b</sup> in % [95 %-KI]</b>	<b>HC3 (N = 38) Mortalitätsrate<sup>b</sup> in % [95 %-KI]</b>
100 Tage <sup>a</sup>	4,2 [1,1; 15,6]	5,6 [1,4; 20,5]

a: Tage sind kalkuliert als Tage von alloHSZT bis Tod / Zensurierung.  
 b: Mortalitätsrate basierend auf KM-Schätzer.  
 HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set.  
 Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G

Nach alloHSZT in CR verstarben in der Blinatumomab-Gruppe insgesamt sieben von 48 (14,6 %) Patienten, in der HC3-Gruppe zwölf von 38 (31,6 %) Patienten. Bei 8,3 % der Patienten (4/48) in der Blinatumomab-Gruppe und 10,5 % (4/38) in der HC3-Gruppe traten transplantationsbedingte Todesfälle auf (Locatelli et al. 2021). Drei von 48 Patienten (6,3 %) in der Blinatumomab-Gruppe und acht von 38 (21,1 %) in der HC3-Gruppe starben nach Erhalt einer alloHSZT in CR aufgrund eines Rezidivs (Locatelli et al. 2021).

Eine KM-Schätzung der 100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR betrug 5,6 % (95 %-KI [1,4; 20,5]) im HC3-Arm und 4,2 % (95 %-KI [1,1; 15,6]) im Blinatumomab-Arm (Tabelle 4-32).

Die mediane Zeit bis zum Tod nach KM-Schätzung wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht (Tabelle 4-31). Im gesamten Beobachtungszeitraum nach alloHSZT in CR zeigte Blinatumomab eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 69 % (HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,88];  $p = 0,019$ ). Die zugehörigen KM-Kurven (Abbildung 4-9) verlaufen klar separiert voneinander und verdeutlichen die Überlegenheit der Therapie mit Blinatumomab gegenüber der HC3 in Bezug auf den Überlebensstatus nach alloHSZT in CR.

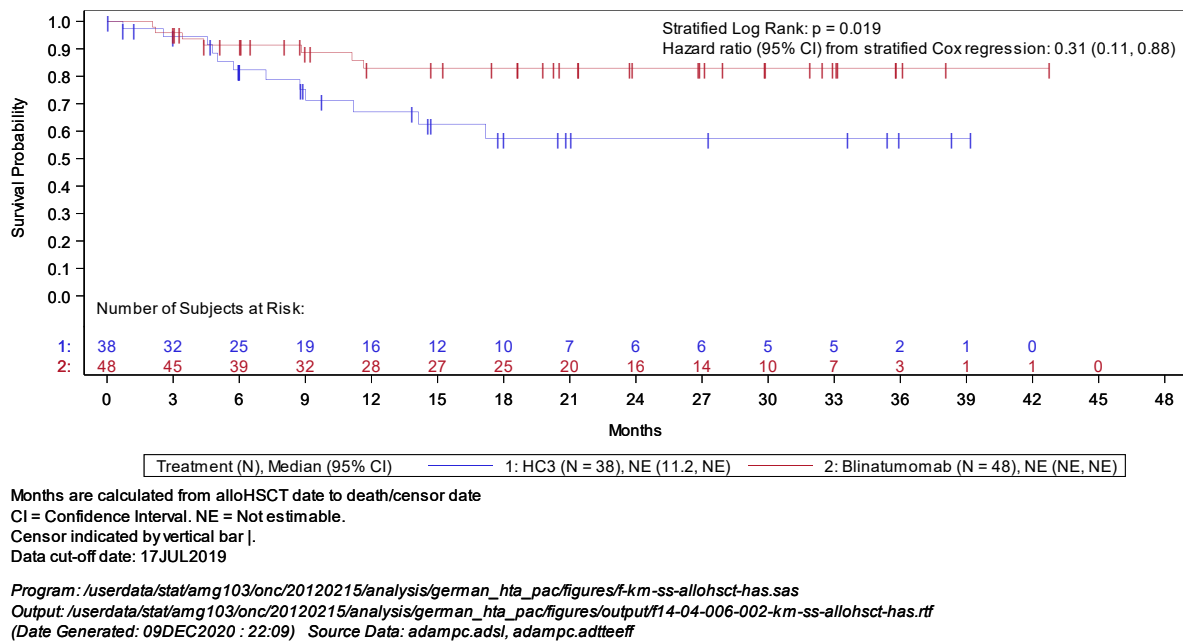


Abbildung 4-9: KM-Kurven für Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR

Quelle: Anhang 4-G

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

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.3.5 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 4-33: Operationalisierung von sicherheitsrelevanten Endpunkten

Studie	Operationalisierung
20120215	<p data-bbox="370 333 1412 427">Anteil an Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn („treatment emergent“). UE wurden entsprechend der CTCAE Version 4.03 erfasst und mittels MedDRA Version 22.1 kodiert.</p> <p data-bbox="370 436 1412 472">Folgende Ereigniskategorien wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="416 481 1412 517">• UE gesamt</li> <li data-bbox="416 526 1412 562">• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li data-bbox="416 571 1412 607">• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li data-bbox="416 616 1412 651">• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li data-bbox="416 660 1412 696">• Tod aufgrund von UE</li> <li data-bbox="416 705 1412 741">• UE nach CTCAE Grad</li> <li data-bbox="416 750 1412 786">• UE, schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>), SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="512 795 1412 831">○ Kapillarleck-Syndrom</li> <li data-bbox="512 840 1412 875">○ Zytokinfreisetzungs-Syndrom</li> <li data-bbox="512 884 1412 920">○ Erniedrigte Immunglobulinwerte</li> <li data-bbox="512 929 1412 965">○ Erhöhte Leberwerte</li> <li data-bbox="512 974 1412 1010">○ Embolische und thrombotische Ereignisse</li> <li data-bbox="512 1019 1412 1055">○ Infektionen</li> <li data-bbox="512 1064 1412 1099">○ Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer</li> <li data-bbox="512 1108 1412 1144">○ Medikationsfehler</li> <li data-bbox="512 1153 1412 1189">○ Neurologische Ereignisse</li> <li data-bbox="512 1198 1412 1234">○ Neutropenie und febrile Neutropenie</li> <li data-bbox="512 1243 1412 1279">○ Pankreatitis</li> <li data-bbox="512 1288 1412 1323">○ Immunogenität</li> <li data-bbox="512 1332 1412 1368">○ Leukoenzephalopathie</li> <li data-bbox="512 1377 1412 1413">○ Tumorlyse-Syndrom</li> </ul> </li> <li data-bbox="416 1422 1412 1458">• UE nach Systemorganklasse (SOC) / Preferred Term (PT) bei <math>\geq 10</math> % der Patienten</li> <li data-bbox="416 1467 1412 1503">• UE CTCAE Grad <math>\geq 3</math> nach SOC / PT bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</li> <li data-bbox="416 1512 1412 1547">• SUE nach SOC / PT bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</li> <li data-bbox="416 1556 1412 1592">• Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT</li> </ul> <p data-bbox="370 1601 1412 1637">Die Analysen bezogen sich auf das SAS.</p> <p data-bbox="370 1646 1412 1771">UE, die aus einer Behandlung mit Blinatumomab oder HC3 hervorgegangen sind, wurden in dem Zeitraum ab der ersten Dosierung bzw. ab der ersten Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosierung, falls keine alloHSZT durchgeführt wurde, oder bis 90 Tage nach der alloHSZT regelmäßig erfasst und dokumentiert. Diese werden als UE nach Therapiebeginn bezeichnet. UE, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation begonnen haben und sich später (nach Beginn der Behandlung) verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE nach Therapiebeginn definiert. Als therapiebedingt gelten UE, die auf die Behandlung mit HC3 oder Blinatumomab zurückzuführen sind.</p> <p data-bbox="370 1780 1412 1901">Veränderte sich der Schweregrad eines UE im Verlauf der Erfassung bis zum Zeitpunkt der Auflösung, wurde dieses UE wie ein einzelnes Ereignis mit dem im Verlauf höchsten Schweregrad dokumentiert. Abnorme Laborwerte ohne signifikante klinische Bedeutung</p>

wurden nicht als UE dokumentiert. Auswertungen zu UE im Rahmen der Sicherheit wurden gemäß den GCP-Verordnungen durchgeführt und von einem unabhängigen DMC geprüft. Gemäß den Vorgaben aus der Modulvorlage wurden Auswertungen zu den UE Gesamtraten zusätzlich ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen durchgeführt. UE von besonderem Interesse wurden nach der Definition der Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) beschrieben. Die Auswahl der dargestellten UE von besonderem Interesse basieren auf den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation sowie den therapiespezifischen UE.

alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; DMC: Data Monitoring Committee; GCP: Good Clinical Practice; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (Amgen 2020b, Amgen 2020a, Amgen 2020c), 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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für sicherheitsrelevante Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
20120215	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Für die Auswertung wurde das volle SAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der laut Protokoll vorgegebenen Therapie erhalten hatten. In den Studienunterlagen sind die Protokollverletzer und die Lost-to-follow-up Patienten so detailliert beschrieben, dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse des Endpunkts durch das Wissen um die Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen

auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der sicherheitsrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-35: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ereignis	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
UE gesamt	54 (100,0)	0,03 [n.b.; n.b.]	49 (96,1)	0,13 [0,07; 0,16]	1,97 [1,31; 2,96]	0,002
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	31 (57,4)	1,70 [1,31; n.b.]	42 (82,4)	0,26 [0,16; 0,33]	0,41 [0,25; 0,67]	< 0,001
SUE	13 (24,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	22 (43,1)	n.b. [0,49; n.b.]	0,49 [0,24; 0,98]	0,035
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17
Tod aufgrund von UE	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
UE gesamt ohne Progressionsereignisse	54 (100,0)	0,03 [n.b.; n.b.]	49 (96,1)	0,13 [0,07; 0,16]	1,97 [1,31; 2,96]	0,002
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Progressionsereignisse	31 (57,4)	1,70 [1,31; n.b.]	42 (82,4)	0,26 [0,16; 0,33]	0,41 [0,25; 0,67]	< 0,001
SUE ohne Progressionsereignisse	13 (24,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	21 (41,2)	n.b. [0,49; n.b.]	0,52 [0,26; 1,04]	0,054

a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.  
b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.  
c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert  $\geq 10^{-3}$  vs. M2).  
d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.  
CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.  
Datenschnitt: 17.07.2019  
Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G

Zur Analyse des Auftretens von UE nach Therapiebeginn wird das SAS herangezogen. Das SAS umfasst 105 Patienten, von denen 54 Kinder mit Blinatumomab und 51 Kinder mit HC3 behandelt wurden.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen Patienten im Blinatumomab-Arm und bei 96,1 % der Patienten (49/51) im HC3-Arm berichtet. UE des Grades 3 oder höher traten bei 57,4 % der Patienten (31/54) in der Blinatumomab-Gruppe und 82,4 % der Patienten (42/51) in der HC3-Gruppe auf. Schwerwiegende UE erlitten 24,1 % der Patienten (13/54) im Blinatumomab-Arm und 43,1 % der Patienten (22/51) im HC3-Arm.

Es liegt demnach eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Anzahl schwerer UE um 25 % und schwerwiegender UE um nahezu 20 % bei einer Therapie mit Blinatumomab gegenüber der Behandlung mit HC3 vor. Die zugehörigen Hazard Ratios zeigen eine signifikante Risikoreduktion für beide Ereignisarten auf (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67];  $p < 0,001$  bzw. HR: 0,49; 95 %-KI [0,24; 0,98];  $p = 0,035$ ). Aufgrund der geringen Anzahl an als Progressionsereignis eingestufte UEs bleiben die Relationen zwischen den Behandlungen auch in der Betrachtung ohne derartige Ereignisse bestehen.

Bei zwei Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen. Auslöser hierfür waren bei einem Patienten eine Erkrankung des Nervensystems und bei einem weiteren Patienten das Auftreten von Krampfanfällen (Amgen 2020a). Ein Therapieabbruch erfolgte für keinen der mit HC3 behandelten Patienten. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf.

Die zugehörigen KM-Kurven in Anhang 4-G stellen dies dar.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad

<b>UE nach Therapiebeginn aufgeschlüsselt nach CTCAE Grad</b>		
<b>Ereignis</b>	<b>Blinatumomab (N = 54) Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>HC3 (N = 51) Patienten mit Ereignis n (%)</b>
UE CTCAE Grad 1	54 (100,0)	42 (82,4)
UE CTCAE Grad 2	44 (81,5)	41 (80,4)
UE CTCAE Grad 3	30 (55,6)	37 (72,5)
UE CTCAE Grad 4	13 (24,1)	27 (52,9)
UE CTCAE Grad 5	0 (0,0)	0 (0,0)

Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 4.03.  
 CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie 3; N: Anzahl Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis  
 Datenschnitt: 17.07.2019  
 Quelle: (Amgen 2020a)

Bei Behandlung mit Blinatumomab traten bei allen Patienten und bei Behandlung mit HC3 traten bei 42 von 51 Patienten (82,4 %) UE vom geringsten Schweregrad CTCAE Grad 1 auf. UE von CTCAE Grad 2 wurden in beiden Studienarmen zu gleichen Anteilen festgestellt (Blinatumomab: 44/54 Patienten (81,5 %); HC3: 41/51 Patienten (80,4)). Schwere UE von Grad 3 betrafen 30 von 54 Patienten (55,6 %), die mit Blinatumomab behandelt wurden, und 37 von 51 Patienten (72,5 %), die mit HC3 behandelt wurden. Lebensbedrohliche UE von Grad 4 erfuhren mit 13 von 54 betroffenen Patienten (24,1 %) weniger als halb so viele Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, wie Patienten im Vergleichsarm (27/51 Patienten (52,9 %)). UE, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5), traten in keinem der beiden Studienarme auf.

### UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>UE von besonderem Interesse</b>						
Kapillarleck-Syndrom	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32
Zytokinfreisetzungssyndrom	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,27 [0,21; 25,15]	0,49
Erniedrigte Immunglobulinwerte	9 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	6 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,37 [0,49; 3,86]	0,55
Erhöhte Leberwerte	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	15 (29,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,16; 0,96]	0,033
Embolische und thrombotische Ereignisse	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,037
Infektionen	23 (42,6)	n.b. [1,77; n.b.]	16 (31,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,54; 1,94]	0,95
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	37 (68,5)	0,07 [0,03; 0,07]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	18,37 [5,62; 60,00]	< 0,001
Medikationsfehler	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,34
Neurologische Ereignisse	26 (48,1)	n.b. [0,20; n.b.]	15 (29,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,98 [1,04; 3,78]	0,037
Neutropenie	12 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	28 (54,9)	0,49 [0,36; n.b.]	0,36 [0,18; 0,71]	0,002



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

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>c,d</sup>
Pankreatitis	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31
<b>schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse</b>						
Kapillarleck-Syndrom	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32
Erniedrigte Immunglobulinwerte	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,89 [0,06; 14,36]	0,94
Erhöhte Leberwerte	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31 [0,08; 1,17]	0,068
Embolische und thrombotische Ereignisse	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,12
Infektionen	10 (18,5)	n.b. [2,00; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [0,53; 4,61]	0,42
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,13
Neurologische Ereignisse	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,79 [0,29; 27,36]	0,36
Neutropenie	11 (20,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	27 (52,9)	0,49 [0,36; n.b.]	0,34 [0,17; 0,68]	0,002
Pankreatitis	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31
<b>SUE von besonderem Interesse</b>						
Kapillarleck-Syndrom	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32
Erniedrigte Immunglobulinwerte	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37
Erhöhte Leberwerte	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,30
Infektionen	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,13; 2,75]	0,51
Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,32
Medikationsfehler	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,34

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Neurologische Ereignisse	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,82 [0,56; 41,74]	0,12
Neutropenie	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	12 (23,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	< 0,001
Pankreatitis	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE von besonderem Interesse</b>						
Neurologische Ereignisse	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,17

a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.  
b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR < 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.  
c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [< 1 Jahr und > 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert < 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).  
d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.  
CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar;  
SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.  
Datenschnitt: 17.07.2019  
Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G

Die häufigsten UE von besonderem Interesse bei Therapie mit Blinatumomab waren Infusionsreaktionen ohne Berücksichtigung der Infusionsdauer (37/54 Patienten (68,5 %)), neurologische Ereignisse (26/54 Patienten (48,1 %)), Infektionen (23/54 Patienten (42,6 %)) und Neutropenie (12/54 Patienten (22,2 %)). Die häufigsten UE von besonderem Interesse bei Behandlung mit HC3 waren Neutropenie (28/51 Patienten (54,9 %)), Infektionen (16/51 Patienten (31,4 %)), erhöhte Leberwerte (15/51 Patienten (29,4 %)) und neurologische Ereignisse (15/51 Patienten (29,4 %)). Bei zwei Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem in der HC3-Gruppe trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom mit einem Grad von weniger als 3 auf.

Zusammenfassend zeigt sich somit für UE von besonderem Interesse ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen (HR: 18,37; 95 %-KI [5,62; 60,00]; p < 0,001) und neurologische Ereignisse (HR: 1,98; 95 %-KI [1,04; 3,78]; p = 0,037) unter Blinatumomab, während in der HC3-Gruppe ein erhöhtes Risiko für Neutropenien (HR: 0,36; 95 %-KI [0,18; 0,71]; p = 0,002) sowie erhöhte Leberwerte (HR: 0,39; 95 %-KI [0,16; 0,96]; p = 0,033) bestand (Tabelle 4-37).

Die UE Immunogenität, Tumorlyse-Syndrom und Leukoenzephalopathie traten in beiden Studienarmen nicht auf.

Schwere und schwerwiegende Neutropenien traten signifikant häufiger unter HC3 als unter Blinatumomab auf, was einen klinisch höchst relevanten Vorteil für die Immuntherapie mit Blinatumomab darstellt (Schwere Neutropenie: HR: 0,34; 95 %-KI [0,17; 0,68];  $p = 0,002$ ; HR: 0,34; schwerwiegende Neutropenie: HR: n.b.; 95 %-KI [n.b.; n.b.];  $p < 0,001$ ).

Nur bei drei von 54 Patienten (5,6 %) in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem Patienten in der HC3-Gruppe traten neurologische Ereignisse des Grades 3 oder 4 auf. In der Blinatumomab-Gruppe gab es keine Ereignisse des Zytokinfreisetzungssyndroms des Grades 3 oder höher.

Bei zwei Patienten des Blinatumomab-Studienarmes erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund von UE von besonderem Interesse. Auslöser hierfür war in beiden Fällen eine Erkrankung des Nervensystems. Todesfälle aufgrund von UE von besonderem Interesse traten in keinem der beiden Studienarme auf.

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

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

### UE nach Therapiebeginn nach SOC und PT und nach Schweregrad

Tabelle 4-38: Ergebnisse für UE nach SOC und PT und nach Schweregrad

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
<b>UE nach SOC / PT bei <math>\geq 10</math> % der Patienten</b>						
Gesamt	54 (100,0)		49 (96,1)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	48 (88,9)	0,07 [0,03; 0,07]	18 (35,3)	n.b. [1,48; n.b.]	6,68 [3,62; 12,33]	< 0,001
Fieber (Pyrexie) (PT)	44 (81,5)	0,07 [0,03; 0,07]	10 (19,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	11,21 [4,98; 25,25]	< 0,001

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>c,d</sup>
Schleimhaut- entzündung (PT)	9 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,62 [0,50; 5,31]	0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	37 (68,5)	1,57 [1,02; 1,70]	38 (74,5)	0,23 [0,16; 0,30]	0,58 [0,36; 0,93]	0,021
Übelkeit (PT)	22 (40,7)	2,03 [1,67; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,19 [1,00; 4,78]	0,042
Erbrechen (PT)	16 (29,6)	n.b. [1,93; n.b.]	11 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,30 [0,60; 2,82]	0,49
Diarrhoe (PT)	11 (20,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,00 [0,41; 2,44]	1,00
Stomatitis (PT)	10 (18,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	28 (54,9)	0,43 [0,26; n.b.]	0,18 [0,09; 0,39]	< 0,001
Abdominelle Schmerzen (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	11 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,55 [0,21; 1,42]	0,21
Verstopfung (PT)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	7 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,57 [0,18; 1,80]	0,33
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	23 (42,6)	n.b. [1,77; n.b.]	16 (31,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,54; 1,94]	0,95
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	23 (42,6)	n.b. [0,95; n.b.]	12 (23,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,21 [1,09; 4,49]	0,026
Kopfschmerzen (PT)	19 (35,2)	n.b. [1,67; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,15 [0,97; 4,77]	0,054
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	23 (42,6)	n.b. [1,61; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,50 [0,75; 2,99]	0,25
Hautausschlag (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,54 [0,45; 5,32]	0,49
Rötung (PT)	6 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,32 [0,46; 11,64]	0,29
Juckreiz (PT)	6 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,90 [0,27; 2,99]	0,86
Untersuchungen (SOC)	21 (38,9)	n.b. [1,54; n.b.]	22 (43,1)	n.b. [0,39; n.b.]	0,87 [0,47; 1,60]	0,62
Thrombozytenzahl verringert (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	8 (15,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,71 [0,26; 1,97]	0,50

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Alanin-Aminotransferase erhöht (PT)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	7 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,59 [0,17; 2,02]	0,39
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	19 (35,2)	n.b. [1,67; n.b.]	38 (74,5)	0,33 [0,26; 0,39]	0,31 [0,17; 0,55]	< 0,001
Anämie (PT)	12 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	23 (45,1)	n.b. [0,39; n.b.]	0,37 [0,18; 0,77]	0,005
Neutropenie (PT)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	16 (31,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,26 [0,10; 0,72]	0,006
Thrombozytopenie (PT)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,18 [0,05; 0,62]	0,003
Febrile Neutropenie (PT)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,19 [0,05; 0,67]	0,004
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	19 (35,2)	n.b. [1,90; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,58 [0,77; 3,23]	0,21
Hypokaliämie (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33 [0,42; 4,26]	0,63
Gefäßerkrankungen (SOC)	16 (29,6)	n.b. [1,93; n.b.]	11 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,27 [0,58; 2,78]	0,54
Hypertonie (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,46 [0,42; 5,05]	0,54
Hypotonie (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,45 [0,42; 5,04]	0,54
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	14 (25,9)	n.b. [2,10; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,38 [1,25; 15,30]	0,012
Hypogammaglobulinämie (PT)	6 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	2 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	2,71 [0,54; 13,50]	0,21
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums (SOC)	13 (24,1)	n.b. [2,16; n.b.]	10 (19,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,44; 2,37]	0,95
Epistaxis (PT)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	7 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,50 [0,16; 1,62]	0,24
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	9 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,69 [0,56; 5,06]	0,34

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

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	8 (14,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	6 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,02 [0,35; 2,97]	0,97
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	14 (27,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,39 [0,16; 0,98]	0,039
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,51 [0,17; 1,52]	0,22
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	7 (13,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,40 [0,11; 1,40]	0,14
Augenerkrankungen (SOC)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,29 [0,08; 1,06]	0,047
<b>UE CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patienten</b>						
Gesamt	31 (57,4)		42 (82,4)			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	15 (27,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	37 (72,5)	0,33 [0,26; 0,39]	0,24 [0,13; 0,45]	< 0,001
Anämie (PT)	8 (14,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	21 (41,2)	n.b. [0,43; n.b.]	0,24 [0,10; 0,57]	< 0,001
Neutropenie (PT)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	14 (27,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31 [0,11; 0,86]	0,018
Thrombozytopenie (PT)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	11 (21,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,28 [0,09; 0,89]	0,022
Febrile Neutropenie (PT)	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,13 [0,03; 0,58]	0,002
Leukopenie (PT)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,068
Untersuchungen (SOC)	12 (22,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	15 (29,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,69 [0,32; 1,48]	0,33
Thrombozytenzahl verringert (PT)	6 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	8 (15,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,21; 1,77]	0,36
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,83 [0,33; 10,11]	0,49

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p- Wert <sup>c,d</sup>
Weißer Blutkörperchen erniedrigt (PT)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3,82 [0,43; 34,20]	0,20
Alanin- Aminotransferase erhöht (PT)	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,20 [0,02; 1,70]	0,10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (18,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	8,06 [1,03; 63,08]	0,018
Schleimhaut- entzündung (PT)	7 (13,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,020
Fieber (Pyrexie) (PT)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	10 (18,5)	n.b. [2,00; n.b.]	5 (9,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,56 [0,53; 4,61]	0,42
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	6 (11,1)	n.b. [n.b.; n.b.]	17 (33,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,24 [0,09; 0,62]	0,002
Stomatitis (PT)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	16 (31,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,14 [0,04; 0,48]	< 0,001
Gefäßerkrankungen (SOC)	4 (7,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	2 (3,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	1,92 [0,34; 10,86]	0,45
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,12
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC)	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37 [0,07; 2,06]	0,24
Aplasie (PT)	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,37 [0,07; 2,06]	0,24
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	2 (3,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	6 (11,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,31 [0,06; 1,56]	0,14
Hypertransaminasämie (PT)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,070
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,33 [0,03; 3,17]	0,31

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

Endpunkt	Blinatumomab (N = 54)		HC3 (N = 51)		Blinatumomab vs. HC3	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten <sup>a</sup> [95 %-KI]	HR <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>c,d</sup>
Epistaxis (PT)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,092
<b>SUE nach SOC / PT bei ≥ 5 % der Patienten</b>						
Gesamt	13 (24,1)		22 (43,1)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	5 (9,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	1 (2,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	4,82 [0,56; 41,74]	0,12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	3 (5,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	4 (7,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,61 [0,13; 2,75]	0,51
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (1,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,30 [0,03; 2,87]	0,27
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	13 (25,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	< 0,001
Febrile Neutropenie (PT)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	9 (17,6)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,002
Neutropenie (PT)	0 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	3 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	0,077
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC / PT</b>						
Gesamt	2 (3,7)		0 (0,0)			
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2 (3,7)		0 (0,0)			
<p>a: Monate sind kalkuliert als Tage von der Randomisierung bis zum Ereignis / zur Zensierung, dividiert durch 30,5.</p> <p>b: Die Hazard Ratio wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Eine HR &lt; 1,0 weist auf eine niedrigere durchschnittliche Ereignisrate für Blinatumomab im Vergleich zu HC3 hin.</p> <p>c: Stratifizierungsfaktoren sind: Alter (1 bis 9 Jahre vs. andere Altersklassen [&lt; 1 Jahr und &gt; 9 Jahre]) und Knochenmark-/MRD-Status (M1 mit MRD-Wert &lt; 10<sup>-3</sup> vs. M1 mit MRD-Wert ≥ 10<sup>-3</sup> vs. M2).</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.</p> <p>CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht bestimmbar; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Datenschnitt: 17.07.2019</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>						



Tabelle 4-38 fasst UE nach SOC und PT nach MedDRA zusammen, die bei mehr als 10 % der Patienten eines Studienarmes des SAS der Studie 20120215 aufgetreten sind. In Tabelle 4-38 sind zudem die schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) sowie schwerwiegende UE nach SOC und PT aufgeschlüsselt, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm des SAS der Studie 20120215 aufgetreten sind.

Im Folgenden werden UE nach Therapiebeginn nach SOC und zugehörigen PT sowie Schweregrad beschrieben, sofern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vorliegt. SOC und zugehörige PT, für die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen festgestellt wurden, können Tabelle 4-38 entnommen werden, werden jedoch nicht gesondert beschrieben.

Insgesamt wurden bei allen Patienten, die Blinatumomab erhielten und bei 49 von 51 Patienten (96,1 %), die mit HC3 behandelt wurden, UE berichtet. In der Blinatumomab-Gruppe traten bei  $\geq 25$  % der Patienten UE in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (48/54 Patienten (88,9 %); mehrheitlich Fieber), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (37/54 Patienten (68,5 %); mehrheitlich Übelkeit und Erbrechen), Erkrankungen des Nervensystems (23/54 Patienten (42,6 %); mehrheitlich Kopfschmerzen), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (19/54 Patienten (35,2 %); mehrheitlich Anämie) sowie Erkrankungen des Immunsystems (14/54 Patienten (25,9 %); vorwiegend Hypogammaglobulinämie) auf.

Im HC3-Arm waren die entsprechenden SOC, die als UE von  $\geq 25$  % der Patienten berichtet wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (38/51 Patienten (74,5 %); mehrheitlich Stomatitis), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (38/51 Patienten (74,5 %); darunter Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie mit einer Patienteninzidenz von  $> 25$  %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (18/51 Patienten (35,3 %); mehrheitlich Fieber) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen (14/51 Patienten (27,5 %)).

Somit war das Risiko für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR: 0,58; 95 %-KI [0,36; 0,93];  $p = 0,021$ ) einschließlich Stomatitis, für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR: 0,31; 95 %-KI [0,17; 0,55];  $p < 0,001$ ), einschließlich Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie, sowie für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR: 0,39; 95 %-KI [0,16; 0,98];  $p = 0,039$ ) im Blinatumomab-Arm signifikant geringer als im Vergleichsarm. Unter HC3 bestand hingegen ein reduziertes Risiko im Vergleich zu Blinatumomab für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 6,68; 95 %-KI [3,62; 12,33];  $p < 0,001$ ), Fieber (HR: 11,21; 95 %-KI [4,98; 25,25];  $p < 0,001$ ), Erkrankungen des Nervensystems (HR: 2,21; 95 %-KI [1,09; 4,49];  $p = 0,026$ ) und Erkrankungen des Immunsystems (HR: 4,38; 95 %-KI [1,25; 15,30];  $p = 0,012$ ).

Zu den UE des Grades 3 oder höher mit einer Patienteninzidenz von 10 % oder mehr gehörten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (15/54 Patienten (27,8 %)); mehrheitlich Anämie) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10/54 Patienten

(18,5 %)); mehrheitlich Schleimhautentzündung) und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (6/54 Patienten (11,1 %), überwiegend Stomatitis) in der Blinatumomab-Gruppe und Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (37/51 Patienten (72,5 %)); darunter Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie mit einer Patienteninzidenz von > 10 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (17/51 Patienten (33,3 %); mehrheitlich Stomatitis) im HC3-Arm.

Neutropenien des Grades 3 oder höher und febrile Neutropenien traten bei 9,3 % bzw. 3,7 % der Patienten unter Behandlung mit Blinatumomab auf. Im HC3-Arm lag der entsprechende Anteil deutlich höher bei 27,5 % bzw. 25,5 %. Bei 10 von 54 Patienten (18,5 %), die eine Behandlung mit Blinatumomab erhalten haben, traten Infektionen des Grades 3 oder höher auf; bei sieben Patienten traten die Infektionen nach Erhalt von Therapien zur Vorbereitung auf eine alloHSZT auf (Locatelli et al. 2021); und bei fünf von 51 der Patienten (9,8 %), die eine HC3 erhielten, traten Infektionen des Grades 3 oder höher auf.

Bei drei von 54 Patienten (7,4 %) in der Blinatumomab-Gruppe und keinem Patienten in der HC3-Gruppe traten Erkrankungen des Nervensystems des Grades 3 oder 4 auf.

Das Risiko für schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,45];  $p < 0,001$ ) einschließlich Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Thrombozytopenie sowie für schwere Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (HR: 0,24; 95 %-KI 0,09; 0,62];  $p = 0,002$ ) einschließlich Stomatitis konnte durch die Behandlung mit Blinatumomab im Vergleich zur HC3 signifikant gesenkt werden. Unter Blinatumomab wurde ein erhöhtes Risiko für schwere (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) UE für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 8,06; 95 %-KI 1,03; 63,08];  $p = 0,018$ ) verzeichnet.

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden UE waren Erkrankungen des Nervensystems in der Blinatumomab-Gruppe (5/54 Patienten (9,3 %)) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems in der HC3-Gruppe (13/51 Patienten (25,5 %); HR: n.b.; 95 %-KI [n.b.; n.b.];  $p < 0,001$ ; darunter febrile Neutropenie bei 9/51 Patienten (17,6 %; HR: n.b.; 95 %-KI [n.b.; n.b.];  $p = 0,002$ ).

Die Verträglichkeit von Blinatumomab war gut und entsprach der aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar. Die Inzidenz hämatologischer Toxizitäten, einschließlich febriler Neutropenien, war in der Blinatumomab-Gruppe deutlich geringer als in der HC3-Gruppe.

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

Alle KM-Kurven für UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-G hinterlegt.

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

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

#### **4.3.1.3.6 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.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-39 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-40 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-40: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Blinatumomab zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie

herangezogen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-41: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
20120215 (NCT02393859)	Ja (ClinicalTrialsGOV 2020, EU-ClinicalTrialsRegister 0000, WHO-ICTRP 2015, WHO-ICTRP 2016)	Ja (Amgen 2020a)	Ja (Locatelli et al. 2021)

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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



Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und*

**stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,*

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.



## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

#### **Evidenzstufe**

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III Studie 20120215. Gemäß § 11 des 2. Kapitels der VerfO des G-BA handelt es sich bei randomisierten kontrollierten Studien um Studien der Evidenzstufe Ib.

#### **Studienqualität**

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

#### **Validität der Endpunkte**

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

#### **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 können Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden, die als **Hinweis** einzustufen sind.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Blinatumomab bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse aus Abschnitt 4.3.1.3 unter der Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sowie des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation.

#### **Zusammenschau der Ergebnisse (Abschnitt 4.3.1.3) und therapeutische Bedeutung**

Die ALL ist im Kindesalter (ein bis 18 Jahre) mit einem Anteil von etwa 80 % nicht nur die häufigste Leukämieform, sondern auch die häufigste Krebserkrankung insgesamt, die knapp 30 % aller Malignome in diesem Alter ausmacht (Bartram et al. 2012, Yiallourous 2021). In Deutschland erkranken pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche < 18 Jahren neu an einer ALL (DKKR 2020), wobei die B-Vorläufer ALL mit einem Anteil von 80 % der häufigste ALL-Subtyp bei Kindern ist (vgl. Modul 3 E, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2). Mit den heutigen Chemotherapie-Regimen als Erstlinientherapie erreicht der Großteil der neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit ALL eine Remission: die Überlebensrate liegt bei fast 90 %.

Allerdings tritt mit etwa 15 bis 20 % bei einem bedeutenden Anteil der Kinder mit ALL ein Rezidiv auf (Hunger und Mullighan 2015, Oskarsson et al. 2016, Locatelli et al. 2012). Die Behandlung dieser Patienten erfolgt in der Regel durch eine erneute Induktions- und Konsolidierungstherapie, bestehend aus mehreren Chemotherapie-Blöcken, wobei eine Remission angestrebt wird. Dabei haben pädiatrische Patienten mit einem günstigen Risikoprofil bei guter Ansprechrates auch durch die Intensivierung der Chemotherapie als Salvage-Therapie, bei der häufig die gleichen Wirkstoffe wie bei der Initialtherapie eingesetzt werden, eine vergleichsweise gute Heilungschance. Für Hochrisiko-Patienten, die innerhalb von drei Jahren nach der Diagnose ein Rezidiv erleiden, stellt eine an die Chemotherapie anschließende alloHSZT momentan die einzig verfügbare kurative Therapieoption dar, da die Überlebensergebnisse dieser Patienten nach alleiniger Chemotherapie als Salvage-Therapie nach wie vor schlecht sind (GPOH 2016). Zusätzlich trägt die Mortalität im Zusammenhang mit der therapiebedingten Toxizität wesentlich zum schlechten Überleben bei. Die Heilungs- und Überlebensaussichten der Kinder nach Transplantation werden wesentlich vom Gesundheitszustand und dem Vorliegen einer MRD-Remission zum Zeitpunkt der Transplantation beeinflusst (Willasch et al. 2010, Brown et al. 2019, Shukla und Sulis 2021).

Dabei zeigen sich klassische Chemotherapeutika bei der Erreichung dieser Grundvoraussetzungen für eine alloHSZT als nicht effektiv genug. Es wird zwar in einigen Fällen eine zweite CR möglich, die Eliminierung der MRD und insbesondere die langfristige Aufrechterhaltung dieser molekularen Remission wird allerdings deutlich seltener erreicht (Willasch et al. 2010, Brown et al. 2019). Darüber hinaus gehen klassische Chemotherapeutika mit hohen Risiken für schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen einher, was in Kombination mit dem oft polysymptomatischen und geschwächten Zustand der Kinder einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus erfordert und einer sehr ungünstigen Ausgangssituation für die alloHSZT entspricht. Dies bedeutet für die Kinder einen erheblichen Verlust an Lebensqualität und eine extrem hohe Belastung für die gesamte Familie.

Der Mangel an Effektivität der klassischen Chemotherapeutika v.a. in den späteren Konsolidierungszyklen lässt sich wahrscheinlich auf die Entwicklung von Resistenzen gegen die bereits initial verwendeten Wirkstoffe zurückführen, woraus sich eine klare Notwendigkeit an der Verfügbarkeit neuartiger Substanzen mit alternativen Wirkmechanismen ergibt. Klinische und biologische Nachweise unterstützen das Konzept, dass neuartige Therapien, die auf verschiedene aberrante Mechanismen des unkontrollierten Zellwachstums abzielen oder extrazelluläre Faktoren, die das Tumorstadium kontrollieren, beeinflussen, erforderlich sind, um das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender B-ALL zu verbessern (Shukla und Sulis 2021).

Mit Blinatumomab, einem bispezifischen T-Zell-Engager-Molekül, das T-Zellen dazu bringt, CD19-exprimierende B-Zellen zielgenau zu lysieren, steht ein derartiger hocheffizienter Wirkmechanismus zur Verfügung, womit in der Studie 20120215 ein überragender Anteil an Patienten innerhalb nur eines Zyklus eine MRD-Remission bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erreicht und somit unter wesentlich besseren Bedingungen als nach Chemotherapie eine alloHSZT erhalten konnte. Die Ergebnisse aus dem letzten Datenschnitt

zum Gesamtüberleben weisen deutlich auf einen langfristigen Erfolg der alloHSZT und somit auf Heilung der Patienten hin.

Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie 20120215 sind in Tabelle 4-53 zusammengefasst.

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Blinatumomab für patientenrelevante Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Sicherheit der Studie 20120215

Kategorie Endpunkt	Ergebnisse Blinatumomab vs. HC3 im Vergleichsarm	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,15; 0,72]; 0,003
	Rel. Häufigkeit (%)	83,3 vs. 59,6
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [17,5; n.b.]
EFS	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,33 [0,18; 0,61]; < 0,001
	Rel. Häufigkeit (%)	68,5 vs. 42,6
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [24,4; n.b.] vs. 7,6 [4,5; 12,7]
<b>Morbidität</b>		
MRD-Remission (gemäß PCR)	RR [95 %-KI], p-Wert	1,4 <sup>a</sup> [1,1; 1,8]; 0,017 <sup>b</sup>
	Rel. Häufigkeit (%)	89,8 vs. 54,2
Kumulative Rezidivinzidenz	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,24 [0,13; 0,46]; < 0,001
	Rel. Häufigkeit (%)	24,1 vs. 55,6
	Median (Monate) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. 7,9 [5,8; 23,1]
Rate der alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert	1,05 [0,67; 1,65]; 0,84
	Rel. Häufigkeit (%) <sup>c</sup>	88,9 vs. 70,4
Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,31 [0,11; 0,88]; 0,019
	Rel. Häufigkeit (%)	85,4 vs. 68,4
	Median (Tage) [95 %-KI]	n.b. [n.b.; n.b.] vs. n.b. [341,0; n.b.]
100-Tage-Mortalität nach alloHSZT in CR	KM-Schätzer (%) [95 %-KI]	4,2 [1,1; 15,6] vs. 5,6 [1,4; 20,5]
<b>Sicherheit</b>		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,41 [0,25; 0,67]; < 0,001
	Rel. Häufigkeit (%)	57,4 vs. 82,4
SUE	HR [95 %-KI]; p-Wert	0,49 [0,24; 0,98]; 0,035
	Rel. Häufigkeit (%)	24,1 vs. 43,1
Therapieabbruch aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,17
	Rel. Häufigkeit (%)	3,7 vs. 0,0

Tod aufgrund von UE	HR [95 %-KI]; p-Wert n.b. [n.b.; n.b.]; n.b. Rel. Häufigkeit (%) 0,0 vs. 0,0	kein zusätzlicher Schaden
<p>a: Das relative Hesse Konvergenz Kriterium ist größer als das Limit von 0,0001. Die Annäherung ist fraglich.  b: p-Wert basierend auf RR.  c: vor dem Eintreten eines Rezidivs.</p> <p>alloHSZT: allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen; CTCAE: allgemeine Toxizitätskriterien für UE; CR: komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MRD: minimale Resterkrankung; N: Anzahl der Patienten im Analyse-Set; n.b.: nicht bestimmbar; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; Rel.: Relative; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (Amgen 2020a), Anhang 4-G</p>		

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

### ***Mortalität***

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

Das mediane Gesamtüberleben wurde nach insgesamt fast 32 Beobachtungsmonaten in keinem der beiden Studienarme erreicht (zweiter Datenschnitt). Von den mit Blinatumomab behandelten Patienten waren 83,3 % der Patienten am Leben, während im HC3-Arm noch 59,6 % der Patienten am Leben waren. Dieser überragende therapeutische Erfolg durch den Einsatz von nur einem Zyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie spiegelt sich auch in einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 67 % wider (HR: 0,33; 95 %-KI [0,15; 0,72]; p = 0,003).

Diese Ergebnisse werden durch den Endpunkt EFS unterstützt. Auch in diesem Endpunkt zeigt sich eine dramatische Verbesserung unter Blinatumomab im Vergleich zu Chemotherapie (HR: 0,33; 95 %-KI [0,18; 0,61]; p < 0,001).

### ***Fazit zur Mortalität***

Da die Behandlung mit Blinatumomab zu einer wesentlichen und signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit der Kinder führte, lässt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Blinatumomab sowohl für das Gesamtüberleben als auch das EFS ableiten. Insgesamt ergibt sich damit für die Nutzenkategorie Mortalität insbesondere durch die Verlängerung der Lebensdauer der erkrankten Kinder ein Beleg für einen **erheblichen** Zusatznutzen von Blinatumomab.

### ***Morbidität***

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

#### *MRD-Remission*

Die Bestimmung des MRD-Status gehört im klinischen Alltag in der Überwachung des Therapieverlaufs wie auch in der Nachsorge zum Versorgungsstandard für ALL-Patienten (DGHO 2020). Die MRD-Remission zum Zeitpunkt der alloHSZT ist zudem ein klinisch bedeutsamer Prognosefaktor für den kurativen Therapieerfolg der Transplantation und hat als maßgeblicher Prädiktor für das Rezidivrisiko großen Einfluss auf die langfristige Überlebenschancen der erkrankten Kinder (Willasch et al. 2010, GPOH 2016, NCCN 2020). Niedrige Ansprechraten im Rezidiv übertragen sich in geringere Überlebenschancen und gehen zusätzlich mit einer enormen Belastung für das Kind und dessen Familie einher. Mit einem Behandlungszyklus Blinatumomab im Rahmen der Konsolidierungstherapie konnte die Wahrscheinlichkeit, eine MRD-Remission zu erreichen, signifikant erhöht werden (RR: 1,4; 95 %-KI [1,1; 1,8];  $p = 0,017$ ). So befanden sich am Ende des Behandlungszyklus gemäß PCR-Analyse der überwiegende Anteil der mit Blinatumomab behandelten Kinder (89,8 %) in MRD-Remission, während etwa die Hälfte der mit HC3 behandelten Kinder (54,2 %) eine MRD-Remission erreichte.

#### *Kumulative Rezidivinzidenz*

In der ALL geht mit dem primären Ziel der Verlängerung des Gesamtüberlebens automatisch die Vermeidung jedes weiteren Rezidivs einher. Mit jedem Rezidiv sinkt die Ansprechraten auf die Therapie und damit die Chance auf Heilung und Überleben (Sun et al. 2018, Yamanaka et al. 2012). Ein Rezidiv entspricht somit einem Therapieversagen des kurativen Behandlungsansatzes, womit die kumulative Rezidivinzidenz als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist. Zudem stellt ein Rezidiv sowohl für die betroffenen Kinder als auch für deren Eltern und Angehörige eine erhebliche psychische Belastung dar und ist somit von hoher Relevanz. In der vorliegenden Studie erlitten mit 55,6 % vs. 24,1 % mehr als doppelt so viele der mit HC3 behandelten Patienten ein Rezidiv als unter Blinatumomab. Mit einer Risikoreduktion um 76 % liegt daher ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter erheblicher Vorteil in Bezug auf die kumulative Rezidivinzidenz für die Therapie mit Blinatumomab vor (HR: 0,24; 95 %-KI [0,13; 0,46];  $p < 0,001$ ).

#### *Rate der alloHSZT in CR*

Die alloHSZT ist gegenwärtig bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie der Standard-Behandlungsansatz mit kurativer Intention, ist allerdings nur bei einer erfolgreichen vorherigen medikamentösen Behandlung Erfolg versprechend und empfohlen (GPOH 2016, NCCN 2020). Da es sich bei den Patienten, die an dieser klinischen Studie teilnahmen, um Hochrisikopatienten handelte, war vorgesehen, dass sich alle Patienten, die eine zweite CR erreichten, einer alloHSZT unterziehen, während sie sich in CR befanden. Unter Blinatumomab konnten fast 20 % mehr Kinder in CR transplantiert werden

(Blinatumomab: 88,9 %, HC3: 70,4 %), womit eine wichtige Voraussetzung für die Heilung erreicht wurde.

Der langfristige Erfolg der alloHSZT ist maßgeblich vom Gesundheitszustand und dem MRD-Status des Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation abhängig. Der Überlebensstatus nach alloHSZT ist allerdings unabhängig von der direkten Wirkung von Blinatumomab, da das Arzneimittel nicht über die alloHSZT hinaus angewendet wird. Blinatumomab beeinflusst das Gesamtüberleben nach alloHSZT in CR also nur indirekt durch die Verbesserung des Gesundheitszustandes vor der alloHSZT. Innerhalb von 652 Tagen (Blinatumomab) bzw. 541 Tagen (HC3) nach alloHSZT in CR wurde die mediane Überlebenszeit in keinem der beiden Studienarme erreicht. Im Blinatumomab-Arm waren sieben von 48 der in CR transplantierten Patienten (14,6 %) verstorben. Dem gegenüber steht eine mehr als doppelt so hohe Mortalität von 31,6 % (12/38) bei Kindern, die vor der alloHSZT in CR mit HC3 behandelt worden waren. Damit ermöglichte Blinatumomab eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos nach alloHSZT in CR um 69 % (HR: 0,31; 95 %-KI [0,11; 0,88];  $p = 0,019$ ).

#### *Fazit zur Morbidität*

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

#### *Sicherheit*

Bei Betrachtung der UE ist zu berücksichtigen, dass ALL-Patienten bereits durch die Grunderkrankung selbst sowie aufgrund der Vortherapie(n) (immun)geschwächt sind und somit bereits bei Studienbeginn eine erhebliche Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes vorliegt. Viele Patienten leiden bereits zu Studienbeginn unter krankheitsbedingten Symptomen wie Anämie, Infektionen, Blutungen und Fieber und weisen eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf.

Insgesamt traten bei allen mit Blinatumomab behandelten Patienten und bei 49 von 51 Patienten des HC3-Studienarms (96,1 %) UE auf. Klinisch besonders relevante, schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR: 0,41; 95 %-KI [0,25; 0,67];  $p < 0,001$ ) und schwerwiegende (HR: 0,49; 95 %-KI [0,24; 0,98];  $p = 0,035$ ) UE traten unter Blinatumomab signifikant seltener auf.

Bekannte UE von besonderem Interesse unter Blinatumomab sind insbesondere neurologische Ereignisse und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom. Das Hazard Ratio für neurologische Ereignisse lag bei 1,98 (95 %-KI [1,04; 3,78];  $p = 0,037$ ). Das Risiko für schwere neurologische Ereignisse unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht (HR: 2,79; 95 %-KI [0,29; 27,36];  $p = 0,36$ ). Bei zwei Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem in der HC3-Gruppe trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom mit einem Grad von weniger als 3 auf (HR: 2,27; 95 %-KI [0,21; 25,15];  $p = 0,49$ ). Besonders häufig wurden in der HC3-Gruppe schwere

(HR: 0,34; 95 %-KI [0,17; 0,68];  $p = 0,002$ ) und schwerwiegende Neutropenien (HR: n.b.; 95 %-KI [n.b.; n.b.];  $p < 0,001$ ) berichtet. Bei zwei Patienten wurde die Therapie mit Blinatumomab aufgrund von UE abgebrochen, einmal aufgrund einer Störung des Nervensystems vom CTCAE-Grad 3 und einmal aufgrund eines Krampfanfalls vom CTCAE-Grad 4. Todesfälle aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf. Die Verträglichkeit von Blinatumomab war gut und entsprach der aus früheren Studien. Die auftretenden UE sind vorhersehbar und gut behandelbar. Die Inzidenz hämatologischer Toxizitäten, einschließlich febriler Neutropenien, war in der Blinatumomab-Gruppe geringer als in der HC3-Gruppe. Diese Beobachtung ist wichtig, da die standardmäßige, intensiv-konsolidierende Chemotherapie nach der Induktions-chemotherapie üblicherweise mit dem Auftreten von Toxizitäten verbunden ist, die tödlich sein oder die Wahrscheinlichkeit einer anschließenden alloHSZT verringern könnten (Schmiegelow et al. 2016). Neurologische Toxizität und Zytokinfreisetzungs-Syndrom wurden als besondere Toxizitäten im Zusammenhang mit der Verwendung von Blinatumomab berichtet (Stein et al. 2019). Bei drei von 54 Patienten in der Blinatumomab-Gruppe und bei einem von 51 Patienten in der HC3-Gruppe traten neurologische Ereignisse des Grades 3 oder 4 auf. Zudem gab es in der Blinatumomab-Gruppe keine gemeldeten Ereignisse des Zytokinfreisetzungs-Syndroms des Grades 3 oder höher, wahrscheinlich aufgrund der geringen Leukämiebelastung der Patienten.

Aus klinischer Sicht weist Blinatumomab für Kinder mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL eine insgesamt deutlich verbesserte Verträglichkeit als die HC3-Chemotherapie auf. Klassische Chemotherapeutika gehen mit hohen Risiken für schwere und schwerwiegende UE einher und insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-ALL werden im Vergleich zur Niedrigrisiko-ALL mehr chemotherapiebedingte Toxizitäten beobachtet. Das führt nicht nur zu einer hohen Bürde für die Patienten und deren Familien, sondern erfordert darüber hinaus einen längeren stationären Aufenthalt im Krankenhaus. Die bedeutend bessere Verträglichkeit von Blinatumomab und die daraus resultierende Möglichkeit für eine ambulante Therapie führt daher sowohl direkt als auch indirekt zu einer substanziellen Entlastung der betroffenen Kinder und deren Familien und trägt so zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei (Gaynon et al. 2001, Amgen 2021e). Im Vergleich zu einer Behandlung mit einer HC3 wurde das Auftreten von schweren und schwerwiegenden UE durch Blinatumomab bedeutsam um 50 % bis 60 % reduziert. Diese Reduktion des Risikos für schwere und schwerwiegende UE erfüllt damit ein weiteres besonders relevantes Therapieziel in dieser Indikation.

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

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

In der Studie 20120215 wurden 101 von 108 Patienten (93,5 %) des FAS in Europa rekrutiert. Mit 21 von 108 Patienten stammten fast 20 % aller in die Studie eingeschlossenen Kinder aus Deutschland. Einen kaukasischen ethnischen Hintergrund hatten 93 Patienten (86,1 %). Das gewählte Therapieregime der Studie 20120215 entspricht den weit verbreiteten



Therapieoptionen, die dem deutschen, europäischen sowie dem internationalen Versorgungskontext entsprechen.

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Bei einem Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL bei pädiatrischen Patienten handelt es sich um eine seltene, lebensbedrohliche und maligne Erkrankung mit kurzer Überlebenszeit. Dabei ist die Prognose für Kinder mit einem Hochrisiko-Rezidiv am schlechtesten: bislang überlebten nur 40 % der Hochrisiko-Kinder die ersten zwei Jahre (Brown et al. 2021) und nur 15 % bis 37 % die ersten fünf Jahre nach ihrem Rezidiv (Irving et al. 2016, Roy et al. 2005, Oskarsson et al. 2016). In der Regel besteht die einzige Chance auf Heilung für diese Patienten in einer alloHSZT, wobei deren langfristiger Erfolg maßgeblich vom durch medikamentöse Therapie erreichten Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. Insgesamt ist die hohe Sterblichkeit von Kindern mit rezidivierter ALL dabei nicht nur auf die Krankheit zurückzuführen: Chemotherapiebedingte Toxizität trägt maßgeblich zur schlechten Überlebensprognose der Kinder bei (Shukla und Sulis 2021). Hier besteht ein enormer therapeutischer Bedarf für eine Behandlung, die sowohl die Prognose für die Kinder substantiell verbessert als auch die symptomatische und therapeutische Belastung bedeutsam reduziert.

Die neuesten Erkenntnisse zu den vermuteten molekularen Mechanismen hinter dem Versagen von Reinduktionschemotherapien beim Erreichen einer dauerhaften Remission zeigen die Notwendigkeit neuartiger Wirkprinzipien auf (Shukla und Sulis 2021). Mit Blinatumomab, einem BiTE<sup>®</sup>-Molekül, welches eine gezielte Immuntherapie gegen CD19 exprimierende B-Zellen ermöglicht, steht nun ein Arzneimittel mit alternativem Wirkmechanismus auch für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph-CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie zur Verfügung. Mit Blinatumomab ist es möglich, diesen schwer zu behandelnden Patienten mit einer gut verträglichen Mono-Immuntherapie eine neue und wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen und damit eine größere Chance auf langanhaltende Remission bzw. Heilung zu geben (Locatelli et al. 2020).

Die Studie 20120215 ist eine Studie der Evidenzstufe Ib, die einen direkten Vergleich von Blinatumomab mit einer etablierten Konsolidierungstherapie (HC3) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Sicherheit ermöglicht und den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie leitet sich auf Basis folgender Ergebnisse ab:

- Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs einer seltenen, malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientenpopulation
- Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (ohne Ereignis: 83,3 % vs. 59,6 % unter HC3) und erhebliche Reduktion des Sterberisikos um 67 %
- Erhebliche Verlängerung des EFS (EFS-Rate: 68,5 % vs. 42,6 %); das Ereignisrisikos (Rezidiv oder Tod) wurde um 67 % reduziert
- Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für eine MRD-Remission um 40 %
- Signifikante Reduktion des Rezidivrisikos um 76 % (24,1 % vs. 55,6 % unter HC3)
- Signifikante Steigerung der Rate einer alloHSZT (88,9 % vs. 70,4 % unter HC3) der behandelten Kinder in CR
- Signifikante Reduktion des Sterberisikos um 69 % nach alloHSZT in CR
- Eine gegenüber der HC3 signifikant verbesserte Verträglichkeit bei einem konsistenten Sicherheitsprofil: Reduktion des Risikos für UE  $\geq$  Grad 3 CTCAE um 59 % und des Risikos für SUE um 51 %
- Aufgrund dessen ist eine ambulante Therapie der betroffenen Kinder möglich

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Blinatumomab aufgrund von klinisch relevanten und signifikanten Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und Sicherheit für pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie ist **erheblich**.

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

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

Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL im Rahmen der Konsolidierungstherapie	erheblich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) 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 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

---

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

<sup>18</sup> 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.

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

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

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Amgen 2015. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1258/2015-12-15\\_Modul3A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1258/2015-12-15_Modul3A_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
2. Amgen 2017a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1968/2017-06-12\\_Modul3A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1968/2017-06-12_Modul3A_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
3. Amgen 2017b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 A - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom negativer, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12\\_Modul4A\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1970/2017-06-12_Modul4A_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
4. Amgen 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 B - Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2996/2019-02-13\\_Modul3B\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2996/2019-02-13_Modul3B_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
5. Amgen 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 C - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1*

- % Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2965/2019-02-13\\_Modul3C\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2965/2019-02-13_Modul3C_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
6. Amgen 2019c. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 B - Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13\\_Modul4B\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
  7. Amgen 2019d. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 C - Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit einer minimalen Resterkrankung (MRD) von mindestens 0,1 %.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2966/2019-02-13\\_Modul4C\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2966/2019-02-13_Modul4C_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
  8. Amgen 2020a. *Clinical Study Report CSR - 20120215.* Data on file.
  9. Amgen 2020b. *Clinical Study Report: 20120215; 16.1.1 Protocol and Amendments.* Data on file.
  10. Amgen 2020c. *Clinical Study Report: 20120215; 16.1.9 Documentation of Statistical Methods.* Data on file.
  11. Amgen 2021a. *Blinatumomab Clinical Studies Summary Table.* Data on file.
  12. Amgen 2021b. *Blinatumomab Investigator-Sponsored Clinical Studies.* Data on file.
  13. Amgen 2021c. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 3 D - Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4450/2021-01-18\\_Modul3D\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4450/2021-01-18_Modul3D_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
  14. Amgen 2021d. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Blinatumomab (BLINCYTO®) - Modul 4 D - Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver CD19-positiver, rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4451/2021-01-18\\_Modul4D\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4451/2021-01-18_Modul4D_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
  15. Amgen 2021e. *Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juni 2021.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.

16. Bader, P., Kreyenberg, H., Henze, G. H. R., et al. 2009. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Quantification Before Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 27, S. 377-384.
17. Bartram, C. R., Schrauder, A., Kohler, R., et al. 2012. *Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment*. *Dtsch Arztebl Int*, 109, S. 652-8.
18. Bergfelt, E., Kozlowski, P., Ahlberg, L., et al. 2015. *Satisfactory outcome after intensive chemotherapy with pragmatic use of minimal residual disease (MRD) monitoring in older patients with Philadelphia-negative B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish registry-based study*. *Medical Oncology*, 32.
19. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, abgerufen am: 12.07.2021.
20. Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., et al. 2019. *A Randomized Phase 3 Trial of Blinatumomab Vs. Chemotherapy As Post-Reinduction Therapy in High and Intermediate Risk (HR/IR) First Relapse of B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) in Children and Adolescents/Young Adults (AYAs) Demonstrates Superior Efficacy and Tolerability of Blinatumomab: A Report from Children's Oncology Group Study AALL1331*. *Blood*, 134, S. LBA-1.
21. Brown, P. A., Ji, L., Xu, X., et al. 2021. *Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 325, S. 833-842.
22. Brüggemann, M., Gökbuget, N. & Kneba, M. 2012a. *Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle*. *Semin Oncol*, 39, S. 47-57.
23. Brüggemann, M. & Kotrova, M. 2017. *Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation*. *Blood Adv*, 1, S. 2456-2466.
24. Brüggemann, M., Raff, T. & Kneba, M. 2012b. *Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?* *Blood*, 120, S. 4470-4481.
25. Brüggemann, M., Schrauder, A., Raff, T., et al. 2010. *Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008*. *Leukemia*, 24, S. 521-35.

26. Carroll, W. L. & Hunger, S. P. 2016. *Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Curr Opin Pediatr*, 28, S. 12-8.
27. Ceppi, F., Cazzaniga, G., Colombini, A., et al. 2014. *Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention*. *Expert Rev Hematol*, 8, S. 57-70.
28. Chivukula, U., Kota, S. & Nandinee, D. 2018. *Burden Experience of Caregivers of Acute Lymphoblastic Leukemia: Impact of Coping and Spirituality*. *Indian journal of palliative care*, 24, S. 189-195.
29. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-Risk (HR) First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02393859*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 25.05.2021.
30. Children's Oncology Group (COG) 2015. *Study AALL1331: study protocol*. Data on file.
31. Conter, V., Bartram, C. R., Valsecchi, M. G., et al. 2010. *Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study*. *Blood*, 115, S. 3206-14.
32. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) 2021. *LEITLINIEN zur allogenen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)*. Verfügbar unter: [http://www.dag-kbt.de/Leitlinie\\_zur\\_allogenen\\_SCT.html](http://www.dag-kbt.de/Leitlinie_zur_allogenen_SCT.html), abgerufen am: 12.07.2021.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Akute lymphatische Leukämie - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2020*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 12.07.2021.
34. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) 2020. *Lymphatische Leukämien 2009-2018 - Jährliche Anzahl der gemeldeten Fälle und Inzidenzen nach Geschlecht*. Data on file.
35. Dobson, S. M., García-Prat, L., Vanner, R. J., et al. 2020. *Relapse-Fated Latent Diagnosis Subclones in Acute B Lineage Leukemia Are Drug Tolerant and Possess Distinct Metabolic Programs*. *Cancer Discov*, 10, S. 568-587.
36. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. Verfügbar unter:



[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.

37. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidatio: 2014-002476-92.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002476-92](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002476-92), abgerufen am: 25.05.2021.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Blinatumomab.* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1260/2016-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Blinatumomab\\_ALL-D-397.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-397\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a. *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 Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)).* Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-564\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *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*). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Neratinib\\_D-506\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *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 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 02.06.2021 B3 in Kraft getreten am 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2021-06-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
44. Gaynon, P. S., Bostrom, B. C., Hutchinson, R. J., et al. 2001. *Duration of Hospitalization as a Measure of Cost on Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia Studies*. Journal of Clinical Oncology, 19, S. 1916-25.
45. Gökbuget N., R. R., Brüggemann M. et al 2004. *Risk/MRD Adapted GMALL Trials in Adult ALL*. Annals of Hematology 83, S. 129-31.
46. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 2016. *Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter - S1 Leitlinie AWMF*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04-abgelaufen.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
47. Hunger, S. P. & Mullighan, C. G. 2015. *Acute Lymphoblastic Leukemia in Children*. N Engl J Med, 373, S. 1541-52.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pertuzumab-D-363.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
49. Irving, J. A., Enshaei, A., Parker, C. A., et al. 2016. *Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 128, S. 911-22.
50. Jones, B. L. 2012. *The Challenge of Quality Care for Family Caregivers in Pediatric Cancer Care*. Seminars in Oncology Nursing, 28, S. 213-220.
51. Kompetenznetz Leukämien (KNL) 2017. *Akute lymphatische Leukämie (ALL)*. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>, abgerufen am: 12.07.2021.
52. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., et al. 2010. *Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study*. J Clin Oncol, 28, S. 648-54.

53. Latouche, A., Allignol, A., Beyersmann, J., et al. 2013. *A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions*. J Clin Epidemiol, 66, S. 648-53.
54. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., et al. 2012. *How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 120, S. 2807-16.
55. Locatelli, F., Zugmaier, G., Rizzari, C., et al. 2021. *Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 325, S. 843-854.
56. Locatelli, F., Zugmaier, G., Rizzaro, C., et al. 2020. *Superior Event-Free Survival with Blinatumomab versus Chemotherapy in Children with High-Risk First Relapse of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Phase 3 Trial*. Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
57. Martin, A., Morgan, E. & Hijiya, N. 2012. *Relapsed or refractory pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and emerging treatments*. Paediatr Drugs, 14, S. 377-87.
58. Mullighan, C. G., Phillips, L. A., Su, X., et al. 2008. *Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia*. Science, 322, S. 1377-80.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. *Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Version 2.2021 - October 22, 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ped\\_all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.
60. National Cancer Institute (NCI) 2019. *Understanding Cancer Prognosis*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis>, abgerufen am: 12.07.2021.
61. Oskarsson, T., Soderhall, S., Arvidson, J., et al. 2016. *Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome*. Haematologica, 101, S. 68-76.
62. Paganin, M., Zecca, M., Fabbri, G., et al. 2008. *Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 22, S. 2193-200.
63. pan-Canadian Oncology Drug Review 2017. *Final Clinical Guidance Report - Blinatumomab (Blinicyto®) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia*. Report date: August 23, 2017. Verfügbar unter:

[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_blinatumomab\\_blinicyto\\_all\\_pediatric\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_blinatumomab_blinicyto_all_pediatric_fn_cgr.pdf), abgerufen am: 12.07.2021.

64. Pui, C.-H., Pei, D., Coustan-Smith, E., et al. 2015. *Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study*. The Lancet. Oncology, 16, S. 465-474.
65. Pulsipher, M. A., Carlson, C., Langholz, B., et al. 2015. *IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients*. Blood, 125, S. 3501-3508.
66. Roy, A., Cargill, A., Love, S., et al. 2005. *Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial*. Br J Haematol, 130, S. 67-75.
67. Ruggeri, A., Michel, G., Dalle, J. H., et al. 2012. *Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis*. Leukemia, 26, S. 2455-61.
68. Schmiegelow, K., Attarbaschi, A., Barzilai, S., et al. 2016. *Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus*. Lancet Oncol, 17, S. e231-e239.
69. Shukla, N. & Sulis, M. L. 2021. *Blinatumomab for Treatment of Children With High-risk Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. JAMA, 325, S. 830-832.
70. Smith, M. A., Seibel, N. L., Altekruze, S. F., et al. 2010. *Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century*. J Clin Oncol, 28, S. 2625-34.
71. Stein, A. S., Schiller, G., Benjamin, R., et al. 2019. *Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors*. Annals of Hematology, 98, S. 159-167.
72. Sun, W., Malvar, J., Sposto, R., et al. 2018. *Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study*. Leukemia, 32, S. 2316-2325.
73. Toubai, T., Tanaka, J., Ota, S., et al. 2005. *Minimal residual disease (MRD) monitoring using rearrangement of T-cell receptor and immunoglobulin H gene in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia patients*. Am J Hematol, 80, S. 181-7.
74. WHO-ICTRP 2015. *Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-Risk (HR) First Relapse B-precursor Acute*

*Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02393859.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393859>, abgerufen am: 25.05.2021.

75. WHO-ICTRP 2016. *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: DRKS00010599.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.drks.de/DRKS00010599>, abgerufen am: 25.05.2021.
76. Willasch, A., Klingebiel, T. E., Kreyenberg, H., et al. 2010. *Prognostic Value of Minimal Residual Disease Monitoring in the Context of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.* European Journal of Clinical & Medical Oncology (EJCMO), 2, S. 101-07.
77. Yamanaka, J., Bon, V., Schrauder, A., et al. 2012. *Risk Factors, Treatment and Outcome of 2nd Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Results of the ALL-REZ BFM Registry.* Blood, 120, S. 668.
78. Yiallourous, M., 2021. *Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation.* Verfügbar unter: [https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpinfoall120060414/pohpinfoallkurz/index\\_ger.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpinfoall120060414/pohpinfoallkurz/index_ger.html), abgerufen am: 14.07.2021.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-55 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche EMBASE (RCT)

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 25.05.2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006*	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("blinatumomab")	2020
S2	all(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*)	2190
S3	ti,ab(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538)	63
S4	EMB.EXACT.EXPLODE("bispecific antibody")	4092
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	5984
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("acute lymphoblastic leukemia")	59759
S7	all(acute* NEAR/4 lymph* NEAR/4 leuk\$1em*)	99404
S8	EMB.EXACT.EXPLODE("Philadelphia chromosome positive cell")	3770
S9	all(("Philadelphia chromosome" or Philadelphia or Ph or "Ph 1" or BCR-ABL or BCR-ABL1) NEAR/3 negativ*)	8581
S10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	107960
S11	S5 AND S10	1614
S12	ti,ab(random*)	1676727
S13	all(placeholder*)	487714
S14	ti,ab("double-blind*")	225558
S15	S12 OR S13 OR S14	1952698
S16	S11 AND S15	92
S17	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	91°
S18	emb.exact("adolescent" OR "school child" OR "juvenile" OR "toddler" OR "preschool child" OR "boy" OR "girl" OR "child")	3466461
S19	ti,ab,if(adolescen* or boy? or boyhood or child* or girl? or girlhood or infan* or juvenil* or kid? or minors* or p\$2diatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth* or young*)	5031202
S20	S18 OR S19	5620150
S21	S17 AND S20	34°
* Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		
° Bei den gekennzeichneten Treffern wurden bereits Duplikate entfernt.		

Tabelle 4-56 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche MEDLINE (RCT)

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest / Dialog	
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 25.05.2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006* Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008**	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*)	776
S2	ti,ab(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538)	31
S3	MESH.EXACT.EXPLODE("Antibodies, Bispecific")	2637
S4	S3 OR S2 OR S1	3115
S5	MESH.EXACT.EXPLODE("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell")	46461
S6	all(acute* NEAR/4 lymph* NEAR/4 leuk\$1em*)	48801
S7	all(("Philadelphia chromosome" or Philadelphia or Ph or "Ph 1" or BCR-ABL or BCR-ABL1) NEAR/3 negativ*)	5473
S8	S7 OR S6 OR S5	76525
S9	S4 AND S8	654
S10	dtype(randomized controlled trial)	532837
S11	dtype(controlled clinical trial)	332627
S12	ab(randomized)	621361
S13	ab(placebo)	218492
S14	MESH.EXACT.EXPLODE(clinical trials as topic)	357447
S15	ab(randomly)	357608
S16	ti(trial)	318927
S17	S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	1494634
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4832360
S19	S17 NOT S18	1382699
S20	dtype(randomized controlled trial)	532837
S21	all(randomized)	1008426
S22	all(placebo*)	257741
S23	S20 OR S21 OR S22	1081012
S24	S9 AND S19	105
S25	S9 AND S23	119



S26	S24 OR S25	179
S27	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	179°
S28	mesh.exact("adolescent" OR "child" OR "child,preschool" OR "infant")	3350997
S29	ti,ab,if(adolescenc* or boy? or boyhood or child* or girl? or girlhood or infan* or juvenil* or kid? or minors* or p\$2diatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth* or young*)	4564911
S30	S28 OR S29	5123451
S31	S27 AND S30	67°
<p>* Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.</p> <p>** Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision).</p> <p>° Bei den gekennzeichneten Treffern wurden bereits Duplikate entfernt.</p>		

Tabelle 4-57 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche Cochrane Central Register of Controlled Trials (RCT)

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1999 bis 25.05.2021	
<b>Suchfilter</b>	Keine	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(Blinatumomab or Blina* or Blincyto*):ti,ab,kw	78
#2	(MT103 or MT-103 or "MT 103" or AMG103 or AMG-103 or "AMG 103" or MEDI-538 or "MEDI 538" or MEDI538):ti,ab,kw	6
#3	MeSH descriptor: [Antibodies, Bispecific] explode all trees	73
#4	#1 or #2 or #3	133
#5	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees or MeSH descriptor: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees or MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	1629
#6	(acute* lymph* leuk*em*):ti,ab,kw	4125
#7	((("Philadelphia chromosome" or Philadelphia or Ph or "Ph 1" or BCR-ABL or BCR-ABL1) AND negativ*):ti,ab,kw	1270
#8	#5 or #6 or #7	5772
#9	#4 and #8	75
#10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	105401
#11	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	57029
#12	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	29972

#13	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32600
#14	(adolescen* or boy? or boyhood or child* or girl? or girlhood or infan* or juvenil* or kid? or minors* or p*diatric* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth* or young*):ti,ab,kw	32600
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	362744
#16	#9 and #15	30

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-58 (Anhang): Studienregisterrecherche in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Other terms
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103"
<b>Treffer</b>	84

Tabelle 4-59 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a> <sup>a</sup>
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103"
<b>Treffer</b>	100
a: Eine Studienregisterrecherche in auf der ICTRP der WHO war nur unter Vorbehalt der bestehenden technischen Einschränkungen im Zusammenhang mit der COVID-19 Pandemie möglich. Es wurde die Testversion der neuen cloud-basierten Plattform für die Suche verwendet.	

Tabelle 4-60 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register (RCT)

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	25.05.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Blinatumomab OR Blincyto* OR MT103 OR MT-103 OR "MT 103" OR AMG103 OR AMG-103 OR "AMG 103"
<b>Treffer</b>	39

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Einträge im Volltextscreening ausgeschlossen.

**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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. *Phase II Study of the BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT00560794*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560794>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
2. ClinicalTrialsGOV 2015. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01466179*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): NCT01741792*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01471782*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471782>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study Evaluating the Efficacy of 90Yttrium-epratuzumab in Adults With CD22+ Relapsed/Refractory B-ALL: NCT02844530*. Nantes University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844530>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2

7. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of the BiTE<sup>®</sup> Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01209286*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
8. ClinicalTrialsGOV 2018. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Eli Lilly and Company; Jaeb Center for Health Research; Locemia Solutions ULC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997411>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
9. ClinicalTrialsGOV 2018. *Blinatumomab in Adults With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02000427*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
10. ClinicalTrialsGOV 2018. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
11. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751072>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
12. ClinicalTrialsGOV 2018. *Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03318770*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318770>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
13. ClinicalTrialsGOV 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992*. Ludwig-Maximilians - University of Munich; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982992>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
14. ClinicalTrialsGOV 2019. *BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03931642>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
15. ClinicalTrialsGOV 2019. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

16. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT03541083*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541083>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

17. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, M.D., Ph.D.; Merck Sharp and Dohme Corp.; Amgen; University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

18. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823365>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

19. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic; CZECRIN - Czech Clinical Research Infrastructure Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554485>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

20. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

21. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M.D. Anderson Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

22. ClinicalTrialsGOV 2020. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI); Amgen; Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

23. ClinicalTrialsGOV 2020. *Confirmatory Phase II Study of Blinatumomab (MT103) in Patients With Minimal Residual Disease of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT01207388*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207388>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1



24. ClinicalTrialsGOV 2020. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298412>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
25. ClinicalTrialsGOV 2020. *Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions: NCT04198623*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198623>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
26. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas; National Cancer Institute (NCI); Pharmacoclytics LLC.; University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
27. ClinicalTrialsGOV 2020. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
28. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173430>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
29. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of Blinatumomab in Adults With Newly Diagnosed High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma: NCT03023878*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023878>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
30. ClinicalTrialsGOV 2020. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367299>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
31. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study in Adult Ph-positive ALL: NCT04688983*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688983>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

32. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen; Amgen Astellas Biopharma K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
33. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US: NCT02783651*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
34. ClinicalTrialsGOV 2020. *TCR $\alpha\beta$ -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: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849651>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals; Novartis (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe; Deutsche Krebshilfe e.V., Bonn; University Hospital Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643276>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
37. ClinicalTrialsGOV 2021. *Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2019 Pilot: NCT04723342*. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723342>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
38. ClinicalTrialsGOV 2021. *ALL SCTped 2012 FORUM Add-on Study Blina Post HSCT: NCT04785547*. Prof. Christina Peters; Amgen; St. Anna Kinderkrebsforschung (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04785547>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
39. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab After TCR Alpha Beta/CD19 Depleted HCT: NCT04746209*. Medical College of Wisconsin; Amgen; University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04746209>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

40. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
41. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
42. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04329325>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
43. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke; Amgen; Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04556084>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A6
44. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
45. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044560>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
46. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab for Treatment of R/R or MRD-positive CD19-Positive MPAL: NCT04827745*. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04827745>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
47. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109093>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
48. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

- (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709719>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
49. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National University Hospital; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04604691>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
50. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
51. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751709>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
52. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT02013167*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
53. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
54. ClinicalTrialsGOV 2021. *Blinatumomab Plus Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04448834*. David Rizzieri, MD; Amgen; Acrotech Biopharma LLC; Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04448834>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
55. ClinicalTrialsGOV 2021. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222*. National Cancer Institute (NCI); Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 25.05.2021.
- Ausschlussgrund: A1
56. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

57. ClinicalTrialsGOV 2021. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04506086>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

58. ClinicalTrialsGOV 2021. *InO - A Retrospective Study of UK Patients With Leukaemia: NCT04456959*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456959>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

59. ClinicalTrialsGOV 2021. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739814>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

60. ClinicalTrialsGOV 2021. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

61. ClinicalTrialsGOV 2021. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

62. ClinicalTrialsGOV 2021. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M.D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147612>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

63. ClinicalTrialsGOV 2021. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117621>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A6

64. ClinicalTrialsGOV 2021. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766*. Amgen; Merck Sharp and Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

65. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334993>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

66. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605589>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

67. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

68. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pethema-Blin-01/Pet069014 (Blin-01): NCT03523429*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523429>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

69. ClinicalTrialsGOV 2021. *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: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

70. ClinicalTrialsGOV 2021. *Provision of TCR $\gamma\delta$  T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

71. ClinicalTrialsGOV 2021. *Sequential Treatment With Ponatinib and Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib in Newly Diagnosed Adult Ph+ ALL: NCT04722848*. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722848>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

72. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

73. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524455>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

74. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114865>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

75. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M.D. Anderson Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121534>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

76. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521231>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

77. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546399>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

78. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Evaluate Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Aggressive B-Cell NHL: NCT02910063*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910063>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

79. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914625>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

80. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530565>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

81. ClinicalTrialsGOV 2021. *Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751*. St. Jude Children's Research Hospital; Incyte Corporation; Amgen; Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

82. ClinicalTrialsGOV 2021. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe

University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480438>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

83. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Treatment Study Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia: NCT04307576*. Mats Heyman; The Swedish Research Council; The Swedish Childhood Cancer Foundation; Pfizer; Servier; NordForsk; Aamu Pediatric Cancer Foundation; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie - Germany; Clinical Trial Center North; Belgium Health Care Knowledge Centre; Karolinska Institutet; Cancer Research UK; Fundação Rui Osório de Castro; Acreditar - Associação de Pais e Amigos das Crianças com Cancro; Grupo Português De Leucemias Pediátricas; Amgen; Nova Laboratories Limited; Danish Child Cancer Foundation; Danish Cancer Society; The Novo Nordic Foundation; Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04307576>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

84. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: 2016-002372-27*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002372-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A6

85. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2020-005017-41*. Medical University of Silesia (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-005017-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005017-41), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

86. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *AIEOP-BFM ALL 2017 - International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: 2016-001935-12*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001935-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

87. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia – FORUM: 2012-003032-22*. St. Anna Kinderkrebsforschung (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003032-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

88. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *ALLTogether1 – A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): 2018-001795-38*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001795-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38), abgerufen am: 25.05.2021.



Ausschlussgrund: A1

89. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes : Phase 3 study: 2015-003252-40*. T1D Exchange Clinic Network Coordinating Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003252-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003252-40), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

90. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Blinatumomab added to prephase and consolidation therapy in precursor B-acute lymphoblastic leukemia in adults. A phase II trial: 2017-000766-30*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000766-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000766-30), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

91. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *BLINatumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation: 2018-003483-32*. FILO (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003483-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

92. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE<sup>®</sup> antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor: 2010-018314-75*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018314-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

93. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-001083-11*. FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001083-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

94. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Long-term Follow-up of Adult Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed Refractory Patients Enrolled in Study 00103311: 2019-001575-37*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001575-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

95. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) PROTOCOLE GRAALL-2014: 2014-002146-44*. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002146-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

96. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE<sup>®</sup> antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lympho: 2015-000733-76.* Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000733-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

97. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2014-001700-21.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001700-21](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

98. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 pos: 2006-006520-19.* Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006520-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

99. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2018-003350-25.* Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003350-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

100. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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-C: 2011-005781-38.* Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005781-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

101. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 Ac: 2009-015989-62.* Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015989-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

102. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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): 2011-002257-61*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002257-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
103. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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): 2015-005010-30*. Kite Pharma, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005010-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
104. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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): 2015-005009-35*. Kite Pharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
105. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study): 2017-003778-15*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003778-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A6
106. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 Lymphobla: 2014-001633-84*. Onyx Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-001633-84](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
107. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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): 2016-002190-35*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002190-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
108. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 Trans: 2016-003255-30*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

- [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003255-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
109. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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* 2013-000706-36. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000706-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
110. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 Re: 2017-002314-31*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002314-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
111. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-004942-27*. Centre Hospitalier de Versailles (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004942](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004942), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
112. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-002044-16*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002044-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
113. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acu: 2013-000536-10*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000536-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
114. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-000227-71*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000227-71](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2

115. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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 Bli: 2017-002853-13*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002853-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
116. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-004877-42*. FUNDACIÓN PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004877-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
117. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019: 2016-001991-31*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001991-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
118. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *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: 2016-004674-17*. Princess Máxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004674-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004674-17), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
119. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Pati: 2010-024264-18*. Amgen Research (Munich) GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024264-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
120. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *Single cycle of blinatumomab followed by high-dose chemotherapy in the induction therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults: 2017-004577-14*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004577-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
121. EU-ClinicalTrialsRegister 0000. *A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma: 2019-001947-28*. Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL) (Hrsg.).

- Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001947-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
122. WHO-ICTRP 2006. *Safety Study of the Bispecific T-cell Engager Blinatumomab (MT103) in Patients With Relapsed NHL: NCT00274742*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274742>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
123. WHO-ICTRP 2007. *A study to treat adult patients who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy: EUCTR2006-006520-19-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2006-006520-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006520-19), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
124. WHO-ICTRP 2010. *A clinical trial to treat adult patients with a medicine who suffer from acute relapse of their blood cancer after chemotherapy: EUCTR2009-015989-62-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-015989-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
125. WHO-ICTRP 2010. *Estudio multicéntrico confirmatorio de brazo único para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del anticuerpo BiTE<sup>®</sup> conocido como blinatumomab en pacientes adultos con enfermedad mínima residual (EMR) de leucemia linfoblástica aguda de precursores B (A confirmatory multicenter, single-arm study to assess the efficacy, safety, and tolerability of the BiTE<sup>®</sup> antibody blinatumomab in adult patients with minimal residual disease (MRD) of B-precursor acute lymphoblastic leukemia) - MT103-203: EUCTR2010-018314-75-ES*. Micromet, A. G. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018314-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
126. WHO-ICTRP 2010. *A study to treat adult patients with a medicine who suffer from a low amount of remaining blood cancer cells after chemotherapy.: EUCTR2010-018314-75-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-018314-75](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018314-75), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
127. WHO-ICTRP 2011. *Clinical phase II study to evaluate the efficacy and safety of the bispecific antibody blinatumomab (MT103) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2011-002257-61-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-002257-61](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

128. WHO-ICTRP 2011. *A Combined Pharmacokinetic, Dose-Finding, Safety and Efficacy Study in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): EUCTR2010-024264-18-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024264-18](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024264-18), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
129. WHO-ICTRP 2011. *Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT01371630*. M. D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371630>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
130. WHO-ICTRP 2012. *Allogenic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM: EUCTR2012-003032-22-AT*. St. Anna Kinderkrebsforschung (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-003032-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003032-22), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
131. WHO-ICTRP 2012. *An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): DRKS00003796*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.drks.de/DRKS00003796>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
132. WHO-ICTRP 2012. *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): DRKS00003848*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.drks.de/DRKS00003848>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
133. WHO-ICTRP 2012. *Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy.: EUCTR2011-005781-38-DE*. Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2011-005781-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
134. WHO-ICTRP 2013. *Assessment of Intranasal Glucagon in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: NCT01997411*. Eli Lilly and Company; Jaeb Center for Health, Research; Locemia Solutions, U. L. C. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01997411>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
135. WHO-ICTRP 2013. *Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult*

*subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2013-000536-10-IT.* Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000536-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

136. WHO-ICTRP 2013. *Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02003222.* National Cancer Institute (NCI); Canadian Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02003222>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

137. WHO-ICTRP 2013. *A Confirmatory Multicenter, Single-arm Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE<sup>®</sup> Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BLAST): DRKS00005163.* Amgen Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.drks.de/DRKS00005163>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

138. WHO-ICTRP 2014. *Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02143414.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143414>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

139. WHO-ICTRP 2014. *Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02101853.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02101853>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

140. WHO-ICTRP 2014. *Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL: NCT02187354.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187354>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

141. WHO-ICTRP 2014. *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): DRKS00005727.* Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://www.drks.de/DRKS00005727>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

142. WHO-ICTRP 2015. *Blinatumomab in Treating Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With Minimal Residual Disease: NCT02458014.* M. D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02458014>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1



143. WHO-ICTRP 2015. *Blood cancer in younger adults (18-59 years): EUCTR2014-002146-44-BE*. Assistance Publique Hopitaux De Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002146-44](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002146-44), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
144. WHO-ICTRP 2015. *Lenalidomide and Blinatumomab for the Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02568553*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568553>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
145. WHO-ICTRP 2015. *Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02412306*. Amgen; Amgen Astellas Biopharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02412306>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
146. WHO-ICTRP 2016. *Administration of blinatumomab to one pediatric patient: EUCTR2016-002372-27-HU*. BAZ Megyei és Egyetemi Oktató Kórház (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002372-27](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002372-27), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A6
147. WHO-ICTRP 2016. *Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia: NCT02879695*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02879695>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
148. WHO-ICTRP 2016. *Blinatumomab Maintenance Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02807883*. M. D. Anderson Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807883>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
149. WHO-ICTRP 2016. *Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin, and Combination Chemotherapy as Frontline Therapy in Treating Patients With B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02877303*. M. D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02877303>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
150. WHO-ICTRP 2016. *Clinical phase 2 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in adult subjects with newly diagnosed high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after treatment with standard of care R-Chemotherapy.: EUCTR2016-002190-35-ES*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002190-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002190-35), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

151. WHO-ICTRP 2016. *Clinical phase 2/3 study to investigate the safety and efficacy of Blinatumomab in subjects with Non Hodgkin Lymphoma that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2016-002044-16-GB*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-002044-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
152. WHO-ICTRP 2016. *D-ALBA Frontline Sequential Dasatinib and Blinatumomab in Adult Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02744768*. Gruppo Italiano Malattie, EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02744768>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
153. WHO-ICTRP 2016. *Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT02997761*. Brian Jonas; National Cancer Institute (NCI); Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997761>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
154. WHO-ICTRP 2016. *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: NCT02961881*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02961881>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
155. WHO-ICTRP 2016. *Provision of TCR $\alpha$ d T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation: NCT02790515*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02790515>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
156. WHO-ICTRP 2016. *A Study Of Blinatumomab For The Treatment Of Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: NCT02811679*. Massachusetts General Hospital; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811679>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
157. WHO-ICTRP 2016. *A study to about blinatumomab for patients with minimal residual disease (MRD) of acute lymphoblastic leukemia: EUCTR2015-000733-76-DE*. Goethe-Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Med. Klinik II (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000733-76](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000733-76), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
158. WHO-ICTRP 2017. *BLAM- A phase IIb study of Blinatumomab + Cytarabine (AraC) and Methotrexate in adult B-precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: ACTRN12617000084381*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://anzctr.org.au/ACTRN12617000084381.aspx>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

159. WHO-ICTRP 2017. *Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts: NCT03160079*. Matthew Wieduwilt, MD PhD; Merck, Sharp and Dohme, Corp; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03160079>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

160. WHO-ICTRP 2017. *Blinatumomab Consolidation Post Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): NCT03072771*. Washington University School of Medicine; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03072771>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

161. WHO-ICTRP 2017. *Blinatumomab in Adult Patients With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03109093*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03109093>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

162. WHO-ICTRP 2017. *Blinatumomab in infant ALL: NTR6359*. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialregister.nl/trial/5993>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

163. WHO-ICTRP 2017. *Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03263572*. M. D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI); Amgen; Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03263572>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

164. WHO-ICTRP 2017. *A clinical study to investigate the effect of blinatumomab in patients with remaining cells of lymph gland cancer after stem cell transplantation: EUCTR2016-003255-30-GR*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003255-30](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

165. WHO-ICTRP 2017. *Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease (MRD) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects Post Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (aHSCT): NCT03298412*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298412>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

166. WHO-ICTRP 2017. *Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03147612*. M. D. Anderson Cancer Center;

- National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147612>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
167. WHO-ICTRP 2017. *Observational Study of Blinatumomab: NCT03117621*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117621>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A6
168. WHO-ICTRP 2017. *Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348): NCT03340766*. Amgen; Merck, Sharp and Dohme Corp (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
169. WHO-ICTRP 2017. *Pilot Study of Blinatumomab in Combination With Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Refractory Multiple Myeloma: NCT03173430*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03173430>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
170. WHO-ICTRP 2017. *Post-Frontline Sequential Treatment of Adult Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03318770*. Gruppo Italiano Malattie, EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318770>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
171. WHO-ICTRP 2017. *Sequential Chemotherapy and Blinatumomab to Improve MRD Response and Survival in Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03367299*. Gruppo Italiano Malattie, EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367299>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
172. WHO-ICTRP 2017. *Study for older patients with CD19 positive, Ph/BCR-ABL negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia treated with sequential dose reduced chemotherapy and Blinatumomab: EUCTR2017-002853-13-DE*. Goethe Universität Frankfurt (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002853-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002853-13), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
173. WHO-ICTRP 2017. *A Study of Blinatumomab in Patients With Pre B-cell ALL and B-cell NHL as Post-allo-HSCT Remission Maintenance: NCT03114865*. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114865>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
174. WHO-ICTRP 2017. *Study of Blinatumomab in Richter Transformation: NCT03121534*. M. D. Anderson Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03121534>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

175. WHO-ICTRP 2017. Total Therapy XVII for Newly Diagnosed Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma: NCT03117751. St. Jude Children's Research Hospital; Incyte Corporation; Amgen; Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03117751>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
176. WHO-ICTRP 2018. ALL09 - *SUBstitute BLinatumomab to Improve Minimal Residual Disease Eradication in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia – The SUBLIME Study: ACTRN12618001734257*. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://anzctr.org.au/ACTRN12618001734257.aspx>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
177. WHO-ICTRP 2018. Allogeneic *Donor Lymphocyte Infusions Combined with Blinatumomab: EUCTR2017-002314-31-DE*. Klinikum der Universität München (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002314-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002314-31), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
178. WHO-ICTRP 2018. *Blinatumomab Added to Prephase and Consolidation Therapy in Precursor B-acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.: NCT03541083*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03541083>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
179. WHO-ICTRP 2018. *Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03709719*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03709719>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
180. WHO-ICTRP 2018. *Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL: NCT03751709*. Cedars-Sinai Medical Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751709>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
181. WHO-ICTRP 2018. *The effect of blinatumomab administered before high-dose chemotherapy in treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults.: EUCTR2017-004577-14-CZ*. Ústav hematologie a krevní transfuze (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004577-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004577-14), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
182. WHO-ICTRP 2018. *Effect of Blinatumomab in adult patients up to 55 years with acute lymphoblastic leukemia: EUCTR2016-004877-42-ES*. FundaciÓN Pethema (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004877-42](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004877-42), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
183. WHO-ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic*

- Leukemia (ALL): NCT03476239*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03476239>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
184. WHO-ICTRP 2018. *Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO): NCT03751072*. Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03751072>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
185. WHO-ICTRP 2018. *Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03739814*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03739814>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
186. WHO-ICTRP 2018. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: EUCTR2016-001935-12-DE*. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001935-12](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001935-12), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
187. WHO-ICTRP 2018. *Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03518112*. M. D. Anderson Cancer Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03518112>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
188. WHO-ICTRP 2018. *Pembro + Blina Combination in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Lymphoma: NCT03605589*. Children's Hospital Medical Center Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03605589>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
189. WHO-ICTRP 2018. *Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03512405*. City of Hope Medical Center; National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03512405>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
190. WHO-ICTRP 2018. *PETHEMA-BLIN-01/PET069014 (BLIN-01): NCT03523429*. Pethema Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523429>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
191. WHO-ICTRP 2018. *Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT03628053*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

192. WHO-ICTRP 2018. *Treatment of Older Patients With B-precursor ALL With Sequential Dose Reduced Chemotherapy and Blinatumomab: NCT03480438*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03480438>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

193. WHO-ICTRP 2018. *Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017: NCT03643276*. Martin Schrappe; Deutsche Krebshilfe e.V, Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03643276>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

194. WHO-ICTRP 2019. *Allogeneic Donor Lymphocyte Infusions Combined With Blinatumomab: NCT03982992*. Ludwig-Maximilians - University of Munich; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03982992>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A2

195. WHO-ICTRP 2019. *BLINAtumomab After R-CHOP Debulking Therapy for Patients With Richter Transformation: NCT03931642*. French Innovative Leukemia Organisation; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03931642>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

196. WHO-ICTRP 2019. *BLINAtumomab after R-CHOP debulking therapy for patients with Richter Transformation.: EUCTR2018-003483-32-FR*. Filo (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003483-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003483-32), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

197. WHO-ICTRP 2019. *Blinatumomab Expanded T-cells (BET) in Indolent Non-Hodgkin Lymphomas/Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT03823365*. A.O. Ospedale Papa Giovanni XXIII (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03823365>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

198. WHO-ICTRP 2019. *Blinatumomab for MRD in Pre-B ALL Patients Following Stem Cell Transplant: NCT04044560*. University of British Columbia; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04044560>, abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

199. WHO-ICTRP 2019. *EWALL-Ph-03: EUCTR2018-003350-25-GB*. Cardiff University (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-003350-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25), abgerufen am: 25.05.2021.

Ausschlussgrund: A1

200. WHO-ICTRP 2019. *Long-term follow-up of adult patients previously enrolled in Study 00103311 with a type of acute lymphoblastic leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy: EUCTR2019-001575-37-DE*. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

- [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-001575-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001575-37), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
201. WHO-ICTRP 2019. *A study protocol for children and young adults 1-45 years of age with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL): EUCTR2018-001795-38-DE*. Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-001795-38](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001795-38), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
202. WHO-ICTRP 2019. *A Study to Investigate Blinatumomab in Combination With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed B-Lymphoblastic Leukemia: NCT03914625*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914625>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
203. WHO-ICTRP 2019. *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: NCT03849651*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03849651>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
204. WHO-ICTRP 2020. *Blinatumomab After TCR Alpha Beta/CD19 Depleted HCT: NCT04746209*. Medical College of Wisconsin; Amgen; University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04746209>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
205. WHO-ICTRP 2020. *Blinatumomab and Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in People With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT04329325*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04329325>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
206. WHO-ICTRP 2020. *Blinatumomab Bridging Therapy: NCT04556084*. Michael Burke; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04556084>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A6
207. WHO-ICTRP 2020. *Blinatumomab Followed by High-dose Chemotherapy for Philadelphia-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04554485*. Institute of Hematology and Blood Transfusion, Czech Republic; Czecrin Czech Clinical Research Infrastructure Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04554485>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
208. WHO-ICTRP 2020. *Blinatumomab in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Minimal Residual Disease (MRD): NCT04604691*. Seoul National



- University Hospital; Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04604691>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
209. WHO-ICTRP 2020. *Blincyto Amgen Acrotech BioPharma PH2 Blincyto Marqibo R/R Philadelphi CD19+ ALL: NCT04448834*. David Rizzieri, MD; Amgen; Acrotech Biopharma LLC (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448834>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
210. WHO-ICTRP 2020. *Feasibility Study to Evaluate Outpatient Blinatumomab in Subjects With Minimal Residual Disease (MRD) of B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04506086*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter:  
<https://clinicaltrials.gov/show/NCT04506086>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
211. WHO-ICTRP 2020. *Pediatric-type Therapy With Pre-transplant Blinatumomab for HR Patients - Phase II Study: NCT04334993*. Israeli Medical Association (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334993>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
212. WHO-ICTRP 2020. *Phase II trial of Rituximab preconditioning for relapsed/refractory Philadelphia negative B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: KCT0005350*. Seoul National University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: [http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search\\_result\\_st01.jsp?seq=16205](http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=16205), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A2
213. WHO-ICTRP 2020. *A Study of Blinatumomab in Combination With AMG 404 for the Treatment of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): NCT04524455*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524455>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
214. WHO-ICTRP 2020. *A Study of Subcutaneous Blinatumomab Administration in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: NCT04521231*. Amgen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04521231>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
215. WHO-ICTRP 2020. *A Study to Compare Blinatumomab Alone to Blinatumomab With Nivolumab in Patients Diagnosed With First Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): NCT04546399*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546399>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
216. WHO-ICTRP 2020. *Testing the Use of Steroids and Tyrosine Kinase Inhibitors With Blinatumomab or Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: NCT04530565*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04530565>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

217. WHO-ICTRP 2020. *Treatment with two drugs, Dasatinib and Blinatumomab, for the patients with a form of cancer which affects the cells which give origin to white cells (cells present in blood) who have not been treated previously with other drugs for this pathology.*: EUCTR2016-001083-11-IT. Fondazione Gimema Franco Mandelli Onlus (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001083-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001083-11), abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
218. WHO-ICTRP 2021. *Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin 2019 Pilot*: NCT04723342. Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723342>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1
219. WHO-ICTRP 2021. *Sequential Treatment With Ponatinib and Blinatumomab vs Chemotherapy and Imatinib in Newly Diagnosed Adult Ph+ ALL*: NCT04722848. Gruppo Italiano Malattie, EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04722848>, abgerufen am: 25.05.2021.  
Ausschlussgrund: A1

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 20120215

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Studienziel:</b> Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab als Konsolidierungstherapie gegenüber HC3 bei pädiatrischen Patienten mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph- CD19+ B-Vorläufer ALL.</p> <p>Primäres Studienziel ist die Bewertung des EFS von Patienten, die mit Blinatumomab (Behandlungsarm 1) oder HC3 (Behandlungsarm 2) behandelt werden.</p> <p><b>Hypothese:</b> Nullhypothese: Zwischen beiden Behandlungsarmen ergibt sich kein Unterschied bezüglich des EFS. versus Alternativhypothese: EFS unterscheidet sich in beiden Behandlungsarmen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf den Behandlungsarm 1 (Blinatumomab) oder den Behandlungsarm 2 (HC3) randomisiert.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im statistischen Analyse-Plan V2.0 (Statistical Analysis Plan, SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die 25 % Interimsanalyse wurde gestrichen.</li> </ul> <p>Änderungen in der SAP-Zusatzinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinzufügen des unstratifizierten Log-Rank-Tests und der unstratifizierten HR zu den geplanten Analysen zum Gesamtüberleben und EFS</li> <li>Modifikation der Analyse der kumulativen Rezidivinzidenz: Die Berechnung des Cox-Regressionsmodells wurde um das konkurrierende Ereignis anderweitiger Todesursachen vor Rezidiv-Entwicklung ergänzt. Die Berechnung einer Unterverteilungs-HR, eines Schätzers der kumulativen Inzidenzfunktion (cumulative incidence function) und korrespondierender p-Werte für jeden Studienarm wurden ergänzt. Die Analyse sollte mit den Strata als Kovariaten wiederholt werden.</li> <li>Ergänzung von Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben und EFS zur Beurteilung von</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die vor einem EFS Ereignis eine Anti-Tumor Therapie erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben und EFS bei der das Ereignis dem geplanten Studientag vom HC3- zum Blinatumomab-Studienarm zugewiesen wurde</li> <li>○ Schätzung eines latenten Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben ohne Einfluss einer anschließenden Blinatumomab-Behandlung im HC3-Studienarm. Die Methode ging von einem Weibull accelerated failure time model und einem zeitinvarianten Behandlungsnutzen zum Zeitpunkt der Folgetherapie aus, welcher dem Effekt einer Blinatumomab Behandlung nach Randomisierung entsprach</li> <li>● Aktualisierung der Subgruppenanalyse: Gruppierung und Zusammenfassung der Zahl der weißen Blutkörperchen (z.B. Leukozyten) zum Zeitpunkt des Screenings ohne Berücksichtigung von absoluter Neutrophilenzahl oder Thrombozyten als weißes Blutbild</li> <li>● Aktualisierung der Expositionszusammenfassung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusammenfassung der Behandlungsexposition für den Blinatumomab-Studienarm</li> <li>○ Zusammenfassung von Dosisanpassungen für beide Studienarme</li> </ul> </li> <li>● Aktualisierung von Definitionen in Sektion 6 des SAP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschluss von M2 Knochenmark nach CR in die Rezidiv Definition</li> <li>○ Modifikation der Definition von Gesamtüberleben und EFS zur Klärung der Zensierungsregeln</li> </ul> </li> <li>● Aktualisierung der Definition des HSCT-Analyse-Sets, sodass Patienten, die eine andere Leukämie-Therapie bekamen, nicht mehr ausgeschlossen wurden</li> <li>● Klarstellung, dass die EFS Analyse auf der Momentaufnahme vom 17.07.2019 beruht, was dem Status der Daten zum Zeitpunkt der ersten geplanten Interimsanalyse entspricht. Die EFS Analyse beruht zudem auf der Momentaufnahme vom 16.12.2019, deren Daten bis zum 17.07.2019 gefiltert wurden. Alle weiteren Analysen des CSR beruhen auf der Momentaufnahme vom 16.12.2019, deren Daten bis zum 17.07.2019 gefiltert wurden.</li> <li>● Die Analyse von Demographie- und Baseline-Charakteristika wurde abgeändert:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Separate Zusammenfassung von extra-medullärer Erkrankung zum Zeitpunkt von Rezidiv und primärer Diagnose inklusive der Körperstelle</li> <li>○ Keine Zusammenfassung des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose</li> <li>○ Zusammenfassung der Altersgruppen zur Offenlegung basierend auf EMA/Food and Drug Administration (FDA) Gruppierungen pädiatrischer Populationen: 28 Tage bis 23 Monate, zwei bis elf Jahre und zwölf bis 18 Jahre</li> <li>○ Gruppierung von weißen Blutzellen (Leukozyten) zum Zeitpunkt des Screenings in die Kategorien <math>\leq 50 \cdot 10^9/l</math> und <math>&gt; 50 \cdot 10^9/l</math> als Baseline Zusammenfassung</li> <li>○ Gruppierung des Zeitintervalls von erster Diagnose bis Rezidiv in die Kategorien <math>&lt; 18</math> Monate, <math>\geq 18</math> Monate und <math>\leq 30</math> Monate und <math>&lt; 30</math> Monate und Verwendung für Subgruppenanalysen</li> <li>○ Daten des Zentrallabors wurden zur Zusammenfassung der Knochenmarksbeurteilung zur Baseline verwendet. Die Kategorisierung der MRD in <math>\leq 10^{-4}</math> und <math>&gt; 10^{-4}</math> wurde als Teil des Berichts über Basischarakteristika von den lokalen Knochenmarksbeurteilungs-Prüfbögen zusammengefasst.</li> <li>• Änderungen in der Analyse von primären und sekundären Endpunkten (Gesamtüberleben und EFS): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktualisierung der Sensitivitätsanalysen</li> <li>○ Streichung der Subgruppenanalysen für folgende Kovariaten aufgrund von geringer Patientenzahlen in den Subgruppen Kategorien: Zahl der weißen Blutkörperchen zum Zeitpunkt des Screenings, Lansky und Karnofsky Index, Rasse / Ethnie, Region, Auftreten jeglicher genetischen Abweichungen</li> <li>○ Einschließen von Subgruppenanalysen für EMA/FDA Altersgruppierungen pädiatrischer Populationen: 28 Tage bis 23 Monate, zwei bis elf Jahre und zwölf bis 18 Jahre</li> <li>○ Aktualisierung der Analyse der MRD Antwort zur Spezifizierung, dass Zusammenfassungen von PCR und Durchflusszytometrie Methoden separat bereitgestellt werden</li> </ul> </li> <li>• Aktualisierung von UE: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktualisierung der Definition von UE</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschluss weiterer Zusammenfassungen von UE</li> <li>○ Aufgrund reduzierter Patientenzahlen erfolgte die Subgruppenanalyse für UE nach Therapiebeginn nur für Alter und Geschlecht.</li> <li>○ Aktualisierung der Liste der Ereignisse von Interesse</li> <li>● Aktualisierung der Definition von vollständigem Zyklus zu „≥ 90 % der geplanten Zyklusdauer (in Tagen) erfahrend“</li> <li>● Deskriptive Statistik über die Exposition der benötigten Prämedikation wurde nicht erstellt, da die Datenerfassung es nicht erlaubte.</li> </ul> <p>Protocol Amendment 1 (15.04.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ergänzung der Ausschlusskriterien um abnorme Serumkreatininwerte</li> </ul> <p>Protocol Amendment 2 (29.09.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Kumulative Rezidivinzidenz wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.</li> </ul> <p>Protocol Amendment 3 (19.04.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pharmakokinetische Analyse von Blinatumomab wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>● Einschlusskriterium hinzugefügt: Verfügbarkeit von historischen Proben für die zentrale MRD-Analyse</li> <li>● Ausschlusskriterien bzgl. Gesamtbilirubin-Wert ergänzt und Löschung des Ausschlusskriteriums der anderweitigen experimentellen Behandlungen während der Teilnahme an der Studie</li> <li>● Ergänzung der maximalen Dosis für Blinatumomab von 28 µg/Tag</li> <li>● Präzisierung der Kriterien für Dosismodifikationen und Behandlungsabbruch</li> <li>● Präzisierung der follow-up Richtlinien</li> </ul> <p>Protocol Amendment 4 (11.07.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Details zur pharmakokinetischen Analyse von Blinatumomab ergänzt</li> <li>● Korrektur, dass nicht alle Patienten, die eine CR2 (M1-Knochenmark) nach Konsolidierung erreichten transplantiert werden mussten</li> <li>● Einschlusskriterium geändert: Ausnahme der obligatorischen Verfügbarkeit von historischen Proben für die zentrale MRD-Analyse für Patienten mit ZNS -Rezidiv</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlusskriterium bzgl. der Bilirubin-Analyse und tolerierbarer Toxizität aufgrund von Chemotherapie geändert. Ausschlusskriterium der Überempfindlichkeit gegen Asparaginase gelöscht</li> <li>• Ergänzung, dass ein erneutes Screening der Patienten zwar nicht erlaubt war, aber die Screening-Phase um bis zu sieben Tage verlängert werden konnte zwecks Gewinnung der Knochenmarkswerte und / oder Terminierung der Knochenmarksgewinnung</li> <li>• Spezifikation der durch das Zentrallabor und die lokalen Labore durchgeführten Tests</li> <li>• Klärung der zu erhebenden Daten von Studienbeginn bis zu 90 Tagen nach alloHSZT (allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen)</li> </ul> <p>Protocol Amendment 5 (05.12.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Studiendesigns: Die Möglichkeit der Anpassung der Studie wurde aus dem Studiendesign, in Übereinstimmung mit der vorherigen Genehmigung des Antrags auf Änderung des Pediatric Investigation Plan (PIP) von Blinatumomab, entfernt.</li> <li>• Einschlusskriterium geändert: Erweiterung der Patientengruppe, die von der Bereitstellung des für die zentrale MRD-Analyse angeforderten Materials freigestellt war. Ergänzung der Möglichkeit der Durchflusszytometrie in gewissen Fällen</li> <li>• Die Dauer des Langzeit-Follow-up der Patienten wurde von 36 Monate nach alloHSZT auf 36 Monate nach alloHSZT des letzten aufgenommenen Patienten geändert</li> </ul> <p>Protocol Amendment 6 (01.11.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD19-Status zum Zeitpunkt des Rezidivs wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt.</li> <li>• Klärung der Definition und Handhabung UE</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Ph- Hochrisiko-B-Vorläufer ALL (nach Definition der International-Berlin/Frankfurt/Münster Study Group (I-BFM SG)/IntReALL-Kriterien) im ersten Rezidiv nach zweiter Konsolidierung nach Induktion gemäß IntReALL Behandlungsleitlinien.</li> <li>• Patienten mit M1- oder M2-Knochenmarkstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt; 28 Tage und &lt; 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung.</li> <li>• Vorliegen einer vom gesetzlichen Vertreter des Patienten unterzeichneten Einwilligungserklärung, im Falle eines Patienten der rechtlich zu jung war, eine schriftliche Zustimmung zu geben. Schriftliche Zustimmung des Patienten auf Grundlage örtlicher Vorschriften und / oder Richtlinien vor Beginn jeglicher studien-spezifischen Aktivitäten / Verfahren.</li> <li>• Verfügbarkeit des folgenden Materials aus der Rezidiv-Diagnostik für die zentrale MRD-Analyse mittels PCR: klon-spezifische Primer und Referenz-Desoxyribonukleinsäure (DNA), sowie Primer-Sequenzen und analysierte Sequenzen klonaler Umlagerungen (im Fall eines isolierten extramedullären Rezidivs oder im Fall von technischen und / oder logistischen Hürden bei der Gewinnung und Verarbeitung von Knochenmarksmaterial musste dieses Material nicht zur Verfügung gestellt werden. In diesen Fällen war die zentrale MRD-Analyse mittels Durchflusszytometrie zulässig).</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch relevante Erkrankung des ZNS, die eine Behandlung erforderte, wie instabile Epilepsie. Nachweis einer aktuellen ZNS-Beteiligung bei der ALL (ZNS 2, ZNS 3). Patienten mit ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt des Rezidivs waren teilnahmeberechtigt, wenn das ZNS vor der Rekrutierung erfolgreich behandelt wurde.</li> <li>• Abnorme Nieren- oder Leberfunktion vor Beginn der Behandlung (Tag 1), die folgendermaßen definiert war: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Serumkreatinin-Werte über der oberen Grenze des Normwertebereichs, basierend auf den Normwertebereichen der lokalen Laboratorien nach Alter und Geschlecht.</li> <li>b. Gesamtbilirubin &gt; 3,0 mg/dl vor Beginn der Behandlung (sofern nicht im Zusammenhang mit Gilbert- oder Meulengracht-Erkrankung).</li> </ul> </li> <li>• Periphere neutrophile Granulozyten-Zahl &lt; 500/µl vor Beginn der Behandlung.</li> <li>• Periphere Thrombozyten-Zahl &lt; 50.000/µl vor Beginn der Behandlung.</li> <li>• Gleichzeitige Behandlung in einer anderen experimentellen Studie (mit einem Medizinprodukt oder Arzneimittel) oder weniger als vier Wochen seit Behandlungsende in einer solchen Studie. Die in den IntReALL HR-Richtlinien vorgegebenen Verfahren waren zulässig.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf mindestens CTCAE Grad 2 verbessert hat (außer Serumkreatinin- und Gesamtbilirubin-Werte und Anzahl an peripheren neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten).</li> <li>• Symptome und / oder klinische und / oder radiologische und / oder sonographische Anzeichen einer akuten oder unkontrollierten chronischen Infektion oder jeglicher/n anderen gleichzeitigen Krankheit / medizinischen Zustands, die / der durch die Behandlung verschlimmert werden könnte oder die Einhaltung des Protokolls ernsthaft erschwert hätte.</li> <li>• Dokumentierte Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV).</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline, eines der während der Studie angewendeten Produkte oder einen der Inhaltsstoffe (außer Asparaginase).</li> <li>• Schwangere oder stillende Patientin oder Patientin, die während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis an Blinatumomab oder zwölf Monate nach der letzten Dosis an Chemotherapie schwanger werden oder stillen könnte.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, echte sexuelle Abstinenz zu praktizieren oder eine hocheffektive Verhütungsmethode während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis an Blinatumomab oder zwölf Monate nach letzter Dosis an Chemotherapie anzuwenden.</li> <li>• Geschlechtsreife männliche Patienten, die nicht bereit sind, echte sexuelle Abstinenz zu praktizieren oder Kondome mit Spermizid während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens sechs Monate danach anzuwenden. In Ländern, in denen Spermizid nicht verfügbar ist, können Kondome ohne Spermizid verwendet werden.</li> <li>• Geschlechtsreife männliche Patienten, die nicht bereit sind, auf Samenspende während der laut Protokoll vorgegebenen Therapie und über mindestens sechs Monate danach zu verzichten.</li> <li>• Bestehende Zweifel beim Prüfarzt und Patienten, dass der Patient alle im Protokoll vorgesehenen Studienvisiten, einschließlich des Follow-up, würde wahrnehmen und / oder alle erforderlichen Studienprozeduren würde durchführen können.</li> <li>• Anamnestisch bekannte oder Hinweis auf eine klinisch signifikante Gesundheitsstörung oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung (mit Ausnahme der bereits genannten und somit ausgeschlossenen), die nach der Auffassung des Prüfarztes oder Mediziners von Amgen, falls konsultiert, ein Risiko für die Sicherheit des Patienten darstellen oder die Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Entscheidung in eine Anstalt eingewiesen wurden.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 47 Studienzentren in 13 Ländern und drei Kontinenten (Asien (Israel), Australien, Europa) durchgeführt. Sponsor der Studie war Amgen Inc.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Behandlungsarm 1: Blinatumomab</b></p> <p>Ein Zyklus hatte eine Dauer von vier Wochen. In Woche 1 bis 4 wurde Blinatumomab über eine intravenöse (i.v.) Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate appliziert.</p> <p>An den ersten sieben bzw. drei Tagen (die ersten 20 aufgenommen Patienten vs. später aufgenommene Patienten) des Behandlungszyklus und bei Dosis-Anpassung wurde Blinatumomab stationär angewendet. Nachfolgend konnte die Behandlung in der Regel ambulant fortgesetzt werden.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 bis 28: 15 µg/m<sup>2</sup>/Tag (maximale tägliche Dosis: 28 µg/Tag)</li> </ul> <p>Die tägliche Dosis durfte um maximal 10 % vom empfohlenen Dosierungsschema abweichen, um mögliche Ungenauigkeiten der Dosierungspumpe auszugleichen.</p> <p>Die Gabe von Blinatumomab sollte nach Möglichkeit nicht unterbrochen werden. Im Falle einer Unterbrechung der Infusion aufgrund einer technischen oder logistischen Unterbrechung, z.B. einer diagnostischen Messung, sollte diese so kurz wie möglich sein und die Infusion zum frühestmöglichen Zeitpunkt fortgesetzt werden. Die Infusion wurde vom Prüfarzt erneut gestartet, wenn die Unterbrechung länger als vier Stunden andauerte. Die Infusionsdauer vor und nach der Unterbrechung sollte, wenn möglich, zusammen 28 Tage pro Behandlungszyklus betragen.</p> <p>Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnte die Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Wenn ein UE innerhalb einer Woche nach Behandlungsabbruch auf einen CTCAE Grad ≤ 1 zurückging, konnte die Infusion mit einer verringerten Dosierung (5 µg/m<sup>2</sup>/Tag) wieder aufgenommen werden, um die 28-tägige Infusion abzuschließen. Die reduzierte Dosierung sollte mindestens für sieben Tage angewendet werden, bevor eine erneute Erhöhung der Dosierung auf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15 µg/m<sup>2</sup>/Tag vorgenommen wurde. Gründe für die Unterbrechung der Behandlung waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch relevante neurologische Ereignisse vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab</li> <li>• Zytokinfreisetzungssyndrom vom CTCAE Grad ≥ 2 im Zusammenhang mit Blinatumomab</li> <li>• Jegliches klinisch relevantes UE vom CTCAE Grad ≥ 3 im Zusammenhang mit Blinatumomab</li> </ul> <p>Alle Patienten erhielten Dexamethason 5 mg/m<sup>2</sup> oral oder i.v. an Tag 1 direkt vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab. Zudem war eine intrathekale ZNS Prophylaxe mit dem Alter angepassten Dosen von Methotrexat (MTX), Cytarabin und Prednisolon (oder Hydrocortison) innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn mit Blinatumomab verpflichtend.</p> <p><b>Behandlungsarm 2: HC3</b></p> <p>Ein Zyklus hatte eine Dauer von einer Woche gefolgt von drei behandlungsfreien Wochen. Die HC3 wurde gemäß dem IntReALL-Protokoll angewendet.</p> <p>Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason: 10 mg/m<sup>2</sup>/Tag i.v. von Tag 1 bis 6</li> <li>• Methotrexat: 1 g/m<sup>2</sup> i.v. über Tag 1 und 2</li> <li>• Vincristin: 1,5 mg/m<sup>2</sup>/ Tag i.v. an Tag 1 und 6</li> <li>• Ifosfamid: 800 mg/m<sup>2</sup> i.v. alle 12 Stunden an Tag 2 und 4 (5 Dosen insgesamt)</li> <li>• Daunorubicin: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 5</li> <li>• PEG- oder Erwinia-Asparaginase: 1000 U/m<sup>2</sup> i.v. oder i.m. an Tag 6</li> </ul> <p>Bei auftretender Toxizität oder aus anderen Sicherheitsgründen konnten Dosismodifikationen erforderlich werden. Allgemein konnten eine oder mehrere der zytotoxischen Arzneimittel auf 2/3 der laut Protokoll geplanten Dosis reduziert werden. Im Falle von MTX induzierter Toxizität wie Mukositis, Lebertoxizität, Niereninsuffizienz und Ausscheidungsversagen, sollte die MTX mit hoher Dosis über einen kürzeren Zeitraum von 24 Stunden, mit einer geringeren Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup>, und / oder früherem und ggf. höher dosiertem Leucovorin-Rescue gegeben werden. Bei Kortikosteroid-assoziierten Diabetes, sollte die Dexamethason Dosis reduziert und eine Glukose-freie angewendet werden. Im Falle von Asparaginase-assoziierten Komplikationen wie Thrombose, allergischen Reaktionen oder Pankreatitis konnte die Gabe von Asparaginase verschoben oder abgebrochen werden.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Falle von längeren Behandlungsverzögerungen mussten Dosisreduktionen gemäß der Richtlinien berücksichtigt werden.</p> <p>Gesonderte Dosisanpassungen erfolgten für Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Körpergewicht von unter 10 kg,</li> <li>• Down Syndrom,</li> <li>• einer Beeinträchtigung der MTX Ausscheidung,</li> <li>• Extravasation von Anthrazyklinen oder Vincaalkaloiden.</li> </ul> <p>Eine intrathekale ZNS Prophylaxe wurde innerhalb von sieben Tagen vor Behandlungsbeginn oder an Tag 2 gegeben werden.</p> <p>Nach Bedarf erfolgte in beiden Studienarmen eine unterstützende Behandlung mit Antibiotika, Blutprodukten, antiemetischen Mitteln, Flüssigkeit, Elektrolyten und allgemein unterstützenden Maßnahmen wie Schmerzmedikation.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>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</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Remissionsrate der MRD innerhalb eines Behandlungszyklus</li> <li>• Kumulative Rezidivinzidenz</li> <li>• Pharmakokinetische Parameter (wie Steady State Wirkstoffkonzentration und Clearance)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz UE</li> <li>• Änderungen ausgewählter Laborparameter</li> <li>• Inzidenz von Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung</li> <li>• 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT</li> </ul> <p><b>Explorativer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD19 Status zum Zeitpunkt des Rezidivs</li> </ul> <p><b>Definition der wichtigsten Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder Vorliegen eines Knochenmarksstatus vom Typ M2 (<math>\geq 5\%</math> bis <math>&lt; 25\%</math> Blasten im Knochenmark) nach Erreichen einer CR, Ausbleiben einer CR am Ende der Behandlung, Sekundärtumor oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Rezidiv war folgendermaßen definiert:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isoliertes Knochenmark-Rezidiv (M3-Knochenmark in Abwesenheit einer extramedullären Erkrankung)</li> <li>○ Kombiniertes Knochenmark-Rezidiv (M2- oder M3-Knochenmark und mindestens eine extramedulläre Manifestation der ALL)</li> <li>○ Extramedulläres Rezidiv (ZNS, Hoden oder eine andere Körperstelle)</li> <li>• CR wurde im Rahmen des Erkrankungs- und Überlebensstatus während der Studie kontinuierlich erhoben und war folgendermaßen definiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M1-Knochenmark (<math>\leq 5\%</math> Blasten im Knochenmark)</li> <li>○ Keine Blasten im peripheren Blut</li> <li>○ Keine extramedulläre Leukämie</li> </ul> </li> <li>• Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups.</li> <li>• MRD-Remission ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MRD-Wert <math>&lt; 10^{-4}</math></li> <li>○ Erhebung in der Screening-Phase, an Tag 15 (<math>\pm 2</math> Tage) des Behandlungszyklus im Blinatumomab-Arm, am Ende des Behandlungszyklus, während der Kurzzeit-Wirksamkeitsnachuntersuchung und als Kriterium für ein Rezidiv innerhalb der Langzeitnachuntersuchung des Erkrankungs- und Überlebensstatus</li> <li>○ Erhebung mittels PCR oder Durchflusszytometrie.</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Pharmakokinetische Parameter wurden erst nach Studienbeginn als sekundärer Endpunkt und Zielkriterium aufgenommen (Amendment 3 & 4).
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung beruhte auf der Annahme, dass für eine Power von annähernd 84 % im zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Gesamt-alpha von 0,05, bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 und einer angenommenen HR von 0,63, im FAS 94 EFS Ereignisse beobachtet werden müssen.</p> <p>Um 94 EFS Ereignisse beobachten zu können, sollten etwa 202 Patienten randomisiert werden. Zusätzlich wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein medianes EFS von sieben Monaten in der Kontrollgruppe,</li> <li>• eine einheitliche Rekrutierungsphase von 48 Monaten,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ein 36-monatiger Follow-up nach alloHSZT des letzten aufgenommenen Patienten.</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden zwei formale Interimsanalysen (Zwischenanalysen) zur Beurteilung des EFS geplant, die erste Untersuchung nach dem Auftreten von 50 % (n = 47) der antizipierten EFS Ereignisse und die zweite Untersuchung nach 75 % (n = 71) der insgesamt 94 erwarteten EFS Ereignisse.</p> <p><b>Test auf frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit von Blinatumomab:</b></p> <p>Unter der Voraussetzung, dass zum Zeitpunkt der Interimsanalysen exakt 50 % bzw. 75 % der Todesfälle aufgetreten waren, konnte die Studie vorzeitig beendet werden, sofern der p-Wert 0,0031 in der ersten Interimsanalyse bzw. 0,0183 in der zweiten Interimsanalyse unterschritt. Die genannten Bedingungen für eine vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit und belegter Wirksamkeit basierten auf der alpha-Spending-Funktion von O'Brien-Fleming. Der entsprechende, kritische p-Wert für die Primäranalyse (finale Auswertung) betrug 0,044.</p> <p>Die Studie konnte auch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig beendet werden. Ein externes unabhängiges DMC überwachte die Interimsanalysen und beurteilte die Sicherheit in regelmäßigen Abständen von etwa sechs Monaten im Studienverlauf.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral mithilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System) durchgeführt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Patienten wurden nach Alter (< 1 Jahr, 1 bis 9 Jahre und > 9 Jahre) und Knochenmark- / MRD-Status (M1 mit MRD-Wert $\geq 10^{-3}$ , M1 mit MRD-Wert $< 10^{-3}$ und M2) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 entweder für die Behandlung mit Blinatumomab oder mit HC3 randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Behandlungsgruppen erfolgte zentral durch ein IVRS. Die ins IVRS eingegebenen Patientendaten wurden per Fax oder E-Mail bestätigt, und jedem Patienten wurde eine spezifische Randomisierungsnummer zugeordnet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung erfolgte im Prüfzentrum, sobald der Patient die Voraussetzungen zur Studienteilnahme erfüllt hatte.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Datensätze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasste alle randomisierten Patienten.</li> <li>• Das Sicherheits-Analyse-Set (SAS) umfasste alle randomisierten Patienten, die eine laut Protokoll vorgegebene Therapie erhalten hatten und entsprechend ihrer erhaltenen Behandlung analysiert wurden.</li> <li>• Das MRD-Evaluable-Set umfasste alle Patienten, für die ein baseline MRD-Marker gefunden wurde.</li> <li>• Das HSZT-Analysis-Set umfasste alle Patienten, die während der Remission einer HSZT und keiner weiteren antileukämischen Therapie unterzogen wurden.</li> <li>• Das Per-Protocol-Set umfasste alle Patienten des FAS, bei deren Behandlung keine wichtigen Protokollabweichungen stattfanden, die einen Einfluss auf die Wirksamkeitsbeurteilung des betroffenen Patienten haben könnten. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert. Die Patienten wurden gemäß der Randomisierungsbehandlung analysiert</li> </ul> <p>In der Interimsanalyse wurden Signifikanztests für die wichtigen sekundären Endpunkte als deskriptiv betrachtet. Für alle weiteren Endpunkte wurden Signifikanztests, sofern sie durchgeführt wurden, als deskriptiv betrachtet. Alle statistischen Tests beziehen sich auf den Vergleich der beiden Studienarme, also auf Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden, im Vergleich zu HC3 behandelt wurden.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunkts:</b> EFS:</p>



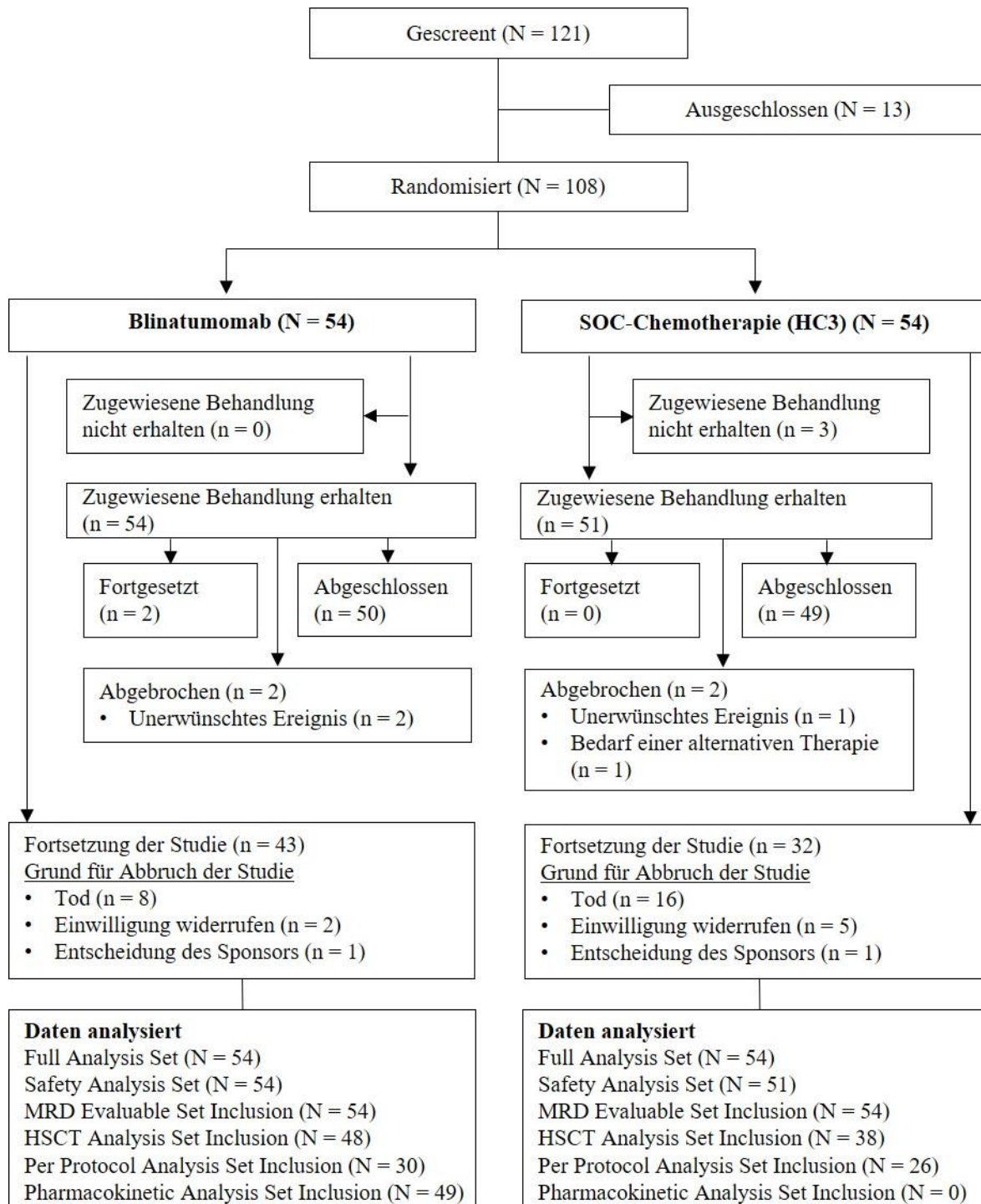
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Test und untersuchte Parameter:</li> <li>○ Zweiseitiger stratifizierter Log-Rank-Test zur Bewertung der Überlegenheit von Blinatumomab hinsichtlich des EFS (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b)</li> <li>○ HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells</li> <li>○ Überlebenswahrscheinlichkeiten geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen nach 36 Monaten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster</li> </ul> </li> <li>• Zur Vermeidung eines Verzerrungspotentials durch die unterschiedliche Dauer der Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen wurde die Dauer bis zu einem Ereignis dem Zeitpunkt einer Erkrankungsbeurteilung zugeordnet.</li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b></p> <p>Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS</li> <li>• Test und untersuchte Parameter: Analog zu EFS</li> </ul> <p>MRD-Remission:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: MRD-Evaluable-Set</li> <li>• Test und untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zweiseitiger Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (siehe 8 b) zur Untersuchung der Überlegenheit von Blinatumomab.</li> <li>○ Anteile in verschiedenen Behandlungssarmen zusammengefasst mithilfe eines exakten binomialen 95 %-KI.</li> <li>○ Umgang mit fehlenden Werten: Patienten mit fehlenden post-baseline Erkrankungsbeurteilungen wurden betrachtet als hätten sie keine MRD-Remission erreicht.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kumulative Rezidivinzidenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: FAS</li> <li>• Test und untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kumulative Rezidivinzidenz anhand HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells (Stratifizierungsfaktoren siehe 8 b).</li> <li>○ Kumulative Rezidivinzidenz geschätzt mithilfe der KM-Kurve und KM-Anteilen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach 36 Monaten, mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster</p> <p>Sicherheitsrelevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herangezogener Datensatz: SAS</li> <li>• Kodierung der UE: Die Kodierung der UE erfolgte mittels MedDRA Version 22.1.</li> <li>• Untersuchte Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Inzidenz der UE wurde für jeden Behandlungsarm deskriptiv zusammengefasst und entsprechend der Kodierung tabellarisch dargestellt.</li> <li>○ Die Inzidenz und der Prozentsatz der Patienten mit einer Anti-Blinatumomab-Antikörperbildung zu jedem Zeitpunkt wurden tabellarisch dargestellt.</li> <li>○ Die 100-Tage-Mortalität nach der alloHSZT wurde über das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der alloHSZT bestimmt und mithilfe des KM-Anteils am Tag 100 analysiert mit Quartilsermittlung (wenn ermittelbar), Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Anzahl zensierter Patienten sowie Zensierungsmuster analysiert. Diese Analyse wurde an der Untergruppe von Patienten aus dem SAS durchgeführt, die sich einer alloHSZT unterzogen hatte.</li> <li>○ Änderungen ausgewählter Vital- und Laborparameter wurden zu ausgewählten Zeitpunkten zusammengefasst.</li> </ul> </li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (EFS) und wichtige sekundäre Endpunkte wurden anhand von sechs Strata durch die Kombination der Stratifizierungsfaktoren Alter, Knochenmark- und MRD-Status (z.B. Alter 1-9 Jahre, M1-Knochenmark und MRD-Wert <math>\geq 10^{-3}</math>) sowie in jeder Kategorie der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden anhand folgender Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>• Ethnie (Kategorien basierend auf den Daten; Ethnien mit weniger als 5 % der gesamten eingeschlossenen Patienten wurden zusammengefasst)</li> <li>• Region (Europa vs. andere Regionen weltweit)</li> <li>• Vorliegen einer genetischen Anomalie (z.B. Translokation t(4;11))</li> <li>• Leukozyten zum Zeitpunkt des Screenings (absolute Neutrophilenzahl oder Thrombozyten)</li> <li>• Lansky oder Karnofsky Performance Status (altersabhängig)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit von der ersten Diagnose bis zum Rezidiv</li> </ul> <p>Für die Durchführung der Subgruppenanalysen wurde unter anderem ein Cox-Regressions-Modell angewendet, welches die Interaktion von Behandlung und Subgruppe testete. Mit einem p-Wert für die Interaktion &lt; 0,10 wird auf einen inkonsistenten Behandlungseffekt geschlossen. Sensitivitätsanalysen wurden für die Endpunkte EFS und MRD Remission durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS: <ul style="list-style-type: none"> <li>Um eine potenzielle Verzerrung durch verschiedene Zykluslängen zwischen den Studienarmen zu reduzieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS im CSR vordefiniert und durchgeführt. Ereignisse und Zensierungen beider Studienarme wurden dem Zeitpunkt zugeordnet, zu dem die Beurteilung im Blinatumomab-Studienarm geplant stattfinden sollte. Für Todesfälle wurde weiterhin das tatsächliche Sterbedatum verwendet.</li> </ul> </li> <li>• MRD <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalysen für folgende Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhielten (MRD-Evaluable-Set who Received Investigational Product)</li> <li>○ Patienten, bei denen wenigstens eine weitere Erhebung des MRD Werts nach Baseline stattfand (MRD-Evaluable-Set Who Had at Least One Post-baseline MRD Assessment)</li> <li>○ Patienten im FAS, die keine als bedeutsam eingeschätzten Protokollabweichungen aufwiesen (Per-Protocol-Set). Das schließt alle Ereignisse ein, die einen potenziellen Einfluss auf die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des Patienten hätten haben können. Diese Abweichungen wurden vor der Datenanalyse identifiziert.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-10 im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Anzahl aller randomisierten Patienten (FAS): N = 108 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 54</li> <li>• HC3: N = 54</li> </ul> b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben (SAS): N = 105

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 54</li> <li>• HC3: N = 51</li> </ul> c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums EFS berücksichtigt wurden (FAS): N = 108 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab: N = 54</li> <li>• HC3: N = 54</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Blinatumomab:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 8</li> <li>• Einwilligung widerrufen: n = 2</li> <li>• Entscheidung des Sponsors: n = 1</li> </ul> <b>HC3:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 16</li> <li>• Einwilligung widerrufen: n = 5</li> <li>• Entscheidung des Sponsors: n = 1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 10.11.2015 (Registrierung des ersten Patienten) und ist zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung noch nicht abgeschlossen. Es liegen Daten vom ersten Datenschnitt am 17.07.2019 (Stichtag der ersten Interimsanalyse) vor. Die Studie beinhaltet eine maximal dreiwöchige Screening-Phase, eine Behandlungsphase mit einer von der Länge der Therapiezyklen abhängigen Dauer, ein Sicherheits-Follow-up nach der letzten Dosierung innerhalb von sieben Tagen vor der alloHSZT, eine Kurzzeit-Wirksamkeits-Follow-up von 12 Monaten nach alloHSZT, sowie ein Langzeit-Follow-up bis zu 36 Monate nach alloHSZT des letzten aufgenommenen Patienten. Während des Langzeit-Follow-ups wird der Erkrankungsstatus der Patienten alle drei Monate ( $\pm$ 2 Wochen) via Telefon- und / oder E-Mail-Kontakt überprüft.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Primäranalyse wurde aufgrund einer positiven Interimsanalyse ausgelöst, nachdem insgesamt 49 (52 %) von 94 EFS Ereignissen beobachtet worden waren und der Test auf statistische Signifikanz für das EFS mit $p < 0,001$ gegenüber dem vorgegebenen Schwellenwert von $p = 0,0031$ ein besseres Ergebnis gezeigt hatte. Die vorzeitige Beendigung der Studie erfolgte nach Empfehlung des DMC am 27.08.2019.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



HC3 = Hochrisiko-Konsolidierungstherapie drei; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; MRD = minimale Resterkrankung.

Abbildung 4-10: Flow-Chart der Patienten in der Studie 20120215

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. 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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 20120215

**Studie:** 20120215

**Tabelle:** Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR der Studie 20120215. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy vom 27.04.2020 (Amgen 2020a).	A
Studienprotokoll der Studie 20120215 - A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy vom 27.01.2015 inklusive aller Änderungen (Amgen 2020b)	B

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

Angaben zum Kriterium:

---

---

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt (A, B).

1.

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

---

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig gemäß vordefinierter Stratifizierungskriterien über ein zentrales unabhängiges IVRS (A, 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 zentrales unabhängiges IVRS durchgeführt (A, 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 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 20120215 ist eine kontrollierte und randomisierte Studie und entspricht der Evidenzstufe Ib (G-BA 2021). Die Studie wurde im offenen Design durchgeführt, weder Patienten noch Endpunkterheber waren verblindet. Alle Endpunkte wurden entsprechend objektiver und adäquater Methoden erhoben und gemäß dem ITT-Prinzip im FAS ausgewertet. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse der Studie durch das Wissen um die Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten beeinflusst wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie 20120215 wird daher in der Gesamtschau als niedrig eingestuft (A, B).

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

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

---

**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     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:

---

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts Gesamtüberleben durch das Wissen um die Behandlung weder durch den / die Patienten/in noch durch die behandelnden Personen zu erwarten ist. Die Analyse erfolgte gemäß dem ITT-Prinzip, da alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Eine

ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft (A, B).

---

**Endpunkt: MRD-Remission****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**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 MRD-Evaluable-Set berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, für die ein Baseline MRD-Marker gefunden wurde. In der Studie 20120215 lag für alle randomisierten Patienten ein Baseline MRD-Wert vor, sodass das MRD-Evaluable-Set identisch mit dem FAS war. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts MRD-Remission innerhalb eines Behandlungszyklus (A, B).

---

**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:

---

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

---

## Endpunkt: Kumulative Rezidivinzidenz

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts kumulative Rezidivinzidenz (A, B).

---

### 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:

---

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

**Endpunkt: Rate der alloHSZT**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

Für die Auswertung wurde das FAS berücksichtigt. Dieses schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten (A, B).

---

**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       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:

---

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

**Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte****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, B).

---

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

---

**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:

---

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:

---

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

**Anhang 4-G: Ergänzende Darstellungen zu Modul 4E**

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