Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat)

Addendum zum Projekt A26-60
(Dossierbewertung)

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-121 Version: 1.0 Stand: 29.10.2026 IQWiG-Berichte – Nr. 2388
DOI: 10.60584/A26-121

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat) – Addendum zum Projekt A26-60

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.10.2026

Interne Projektnummer

A26-121

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-121

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat); Addendum zum Projekt A26-60 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-121.

Schlagwörter

Blinatumomab, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Kind, Adoleszent, Nutzenbewertung, NCT02393859

Keywords

Blinatumomab, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT02393859

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sophie Pauge
- Ivona Djuric
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Leonie Stoltefuß

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abkürzungsverzeichnis..... vi
1 Hintergrund..... 1
2 Bewertung..... 2
2.1 Zusammenfassung..... 3
3 Literatur 6
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen 7

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 4
Tabelle 2: Häufige UEs (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3 8
Tabelle 3: Häufige SUEs (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3 10
Tabelle 4: Häufige schwere UEs (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3..... 11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	allogene Stammzelltransplantation
$CD19^+$	Cluster-of-Differentiation-19-positiv
CTCAE	Common Terminlogy Criteria for Adverse Events
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HC	Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie
IntReALL-HR	International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ph^-	Philadelphia-Chromosom-negativ
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-60 (Blinatumomab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden, im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung durch den pU vorgelegte Auswertungen [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- vollumfängliche Auswertungen zu den UE in der Posttransplantationsphase für transplantierte Patientinnen und Patienten (mit Nachbeobachtungszeit bis 90 Tage nach erfolgter allogener Stammzelltransplantation [alloHSZT])

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem GBA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

2 Bewertung

In der Dossierbewertung A26-60 [1] von Blinatumomab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Philadelphia-Chromosom-negativen (Ph^-), Cluster-of-Differentiation-19-positiven ($CD19^+$) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen der Konsolidierungstherapie, wurde die vom pU vorgelegte, abgeschlossene RCT 20120215 eingeschlossen [4]. Die Studie 20120215 war in die Therapieoptimierungsstudie International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010 (IntReALL-HR-2010) eingebettet [5]. Vor Beginn der Studie 20120215 erhielten die Patientinnen und Patienten gemäß des Behandlungsprotokolls der IntReALL-HR-2010 Studie einen Induktionschemotherapie-Block mit oder ohne Bortezomib, sowie 2 Blöcke einer Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie (HC1 und HC2) [5]. Anschließend sah das IntReALL-HR-2010-Behandlungsprotokoll die Möglichkeit einer weiteren klinischen Prüfung zum Zeitpunkt der Gabe von Konsolidierungschemotherapie-Block 3 (HC3) vor. Hier setzt die Studie 20120215 des pU ein und vergleicht Blinatumomab gegenüber einer HC3. Der Vergleich betrifft damit den 3. Hochrisiko-Konsolidierungsblock innerhalb einer in beiden Studienarmen gleichen Therapiestrategie. Nach Abschluss von HC3 waren Patientinnen und Patienten mit kompletter Remission (M1-Knochenmark, keine Blasten im peripheren Blut, keine extramedulläre Erkrankung) für eine alloHSZT vorgesehen, wobei die alloHSZT jedoch nicht Teil der Studien 20120215 bzw. IntReALL-HR-2010 war. Weitere Informationen finden sich in der Dossierbewertung A26-60 [1].

Der pU legte in Modul 4 E seines Dossiers nur Auswertungen zu den Nebenwirkungen für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation des 3. Hochrisiko-Konsolidierungsblock (Blinatumomab oder HC3) bis zum Behandlungsende zuzüglich 30 Tage vor. Für Patientinnen und Patienten mit alloHSZT war jedoch im Studienprotokoll eine Erhebung der Nebenwirkungen bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT präspezifiziert worden. Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten 94 % im Interventionsarm und 83 % im Kontrollarm im Anschluss an den 3. Hochrisiko-Konsolidierungsblock eine alloHSZT. Insgesamt wurden gemäß Studienprotokoll für einen Großteil der Patientinnen und Patienten die Nebenwirkungen über einen deutlich längeren Zeitraum als in Modul 4 E vorgelegt erhoben. Wie bereits in der Dossierbewertung A26-60 ausgeführt, wäre es sachgerecht und erforderlich gewesen, für die Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT Auswertungen für alle UEs ab Behandlungsbeginn bis 90 Tage nach alloHSZT vorzulegen, um die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen über den gesamten Beobachtungszeitraum vollumfänglich beurteilen zu können.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung zum Stellungnahmeverfahren gab der pU an [6], dass eine kontinuierliche Erhebung der Nebenwirkungen bis 90 Tage nach erfolgter alloHSZT präspezifiziert war, die Auswertungen hierzu jedoch nicht vorlagen. Der pU reichte im

Nachgang zur mündlichen Anhörungen Auswertungen zu den Nebenwirkungen nach [2]. Die Auswertungen beziehen sich ausschließlich auf den Zeitraum ab erfolgter alloHSZT bis 90 Tage danach und umfassen alle Patientinnen und Patienten mit einer alloHSZT (n = 51 vs. n = 47). Die vorgelegten, deskriptiven Auswertungen umfassen unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminlogy-Criteria-for-Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie tödliche UEs als Gesamtraten sowie Angaben auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriff (PT). Angaben zu Abbrüchen wegen UEs liegen nicht vor.

Die nachgereichten Daten sind nicht geeignet, um eine verlässliche Aussage zu den Nebenwirkungen über den gesamten Beobachtungszeitraum machen zu können. Zwar liegen nun Angaben zu den Nebenwirkungen für den Behandlungszeitraum zuzüglich 30 Tage in Modul 4 E des Dossiers sowie nachgereichte Daten für den Zeitraum ab alloHSZT bis 90 Tage danach vor (siehe Anhang A). Für eine sachgerechte Einordnung der Nebenwirkungen über die gesamte Therapiestrategie ab dem 3. Hochrisiko-Konsolidierungsblock wären jedoch Auswertungen zu durchgängig erhobenen Daten (vom Behandlungsbeginn mit Blinatumomab bzw. HC3 bis 90 Tage nach alloHSZT) für die Patientinnen und Patienten mit alloHSZT erforderlich gewesen. Des Weiteren sind die vom pU nachgereichten Auswertungen rein deskriptiv und es liegen keine Effektschätzungen vor. Der pU legt zudem keine Angaben über die Beobachtungsdauern der Nebenwirkungen beider Studienarme für den betrachteten Zeitraum vor. Es lässt sich nicht abschätzen, ob die Beobachtungsdauern der vorgelegten Auswertungen zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar sind.

Eine sachgerechte Bewertung der Nebenwirkungen ab Behandlungsbeginn bis 90 Tage nach alloHSZT kann somit nicht erfolgen. Wie aus der Dossierbewertung A26-60 hervorgeht, zeigt sich für den Behandlungszeitraum zuzüglich 30 Tage bei den Endpunkten SUEs und schwere UEs ein statistisch signifikanter Vorteil von Blinatumomab gegenüber HC3; für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Anhand der Angaben zu den schweren UEs und den SUEs für den Zeitraum ab alloHSZT bis 90 Tage danach (siehe Anhang A) ist nicht davon auszugehen, dass die im Behandlungszeitraum zuzüglich 30 Tage beobachteten Effekte der Nebenwirkungen maßgeblich in Frage gestellt werden.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Blinatumomab aus der Dossierbewertung A26-60 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Blinatumomab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A26-60 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Monat oder älter mit Hochrisiko-Erstrezidiv einer Ph^-, $CD19^+$ B-Zell-Vorläufer-ALL im Rahmen der Konsolidierungs-therapie[b]	individualisierte Therapie[c, d, e] unter Auswahl von ▪ Tisagenlecleucel, ▪ eine systemische Chemotherapie mit: ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Mercaptopurin, Methotrexat, Prednisolon, Vincristin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Daunorubicin, Dexamethason, Ifosfamid, Methotrexat, Prednisolon, Thioguanin, Vindesin, ▫ Asparaginase, Cytarabin, Dexamethason, Etoposid, Methotrexat, Prednisolon, ▫ Clofarabin, Cyclophosphamid und Etoposid ▫ Cyclophosphamid, Etoposid, Methotrexat, intrathekale Gabe von Methotrexat, G-CSF ▫ Dexamethason, Vincristin, Methotrexat (hochdosiert), Cyclophosphamid, Ara-C (hochdosiert), Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC1) ▫ Dexamethason, Vindesin, Methotrexat (hochdosiert), Ifosfamid, Daunorubicin, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC2) ▫ Dexamethason, ARA-C (hochdosiert), Etoposid, Pegasparaginase/Erwiniaasparaginase (HC3) ▫ Cytarabin, Fludarabin, G-CSF ± Idarubicin ▫ Dexamethason, Mitoxantron, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Dexamethason, Doxorubicin, Pegasparaginase, Vincristin, ▫ Doxorubicin, Pegasparaginase, Prednison, Vincristin, intrathekale Gabe von Cytarabin, intrathekale Gabe von Methotrexat, ▫ L-Asparaginase, Cytarabin, G-CSF und ▫ Pegaspargase, Prednison oder Dexamethason, Venetoclax, Vincristin	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen[f]

Tabelle 1: Blinatumomab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß des GBA sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet Personen umfasst, für die eine allogene Stammzelltransplantation prinzipiell infrage kommt. Es wird vorausgesetzt, dass für diese Personen eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird. c. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist eine intensive Konsolidierungstherapie empfohlen. Diese umfasst gemäß GBA mehrere Konsolidierungsschritte und kann sowohl als zyklische Konsolidierungstherapie mit wechselnden Substanzen als auch als eine sequenzielle Konsolidierungstherapie erfolgen. d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des MRD-Status, der Vortherapie, des Allgemeinzustandes und des Alters getroffen. e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird seitens des GBA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. f. Auf Basis der Studie 20120215 können nur Aussagen zum Zusatznutzen von Blinatumomab für pädiatrische Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Therapie mit Hochrisiko-Konsolidierungschemotherapie-Block HC3 (und der damit verbundenen Therapiestrategie) die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, für die eine andere patientenindividuelle Therapie geeignet ist, übertragen werden können. ARA-C: Cytarabin; $CD19^+$: Cluster-of-Differentiation-19-positiv; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; G-CFS: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HC: High Risk Consolidation; MRD: minimale Resterkrankung; Ph^-: Philadelphia-Chromosom-negativ		

Über den Zusatznutzen beschließt der GBA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Blinatumomab (B-ALL, Hochrisiko-Erstrezidiv, Kinder und Jugendliche ≥ 1 Monat); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 01.09.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-60.

2. Amgen. A Randomized, Open-label, Controlled Phase 3 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE Antibody Blinatumomab as Consolidation Therapy Versus Conventional Consolidation Chemotherapy in Pediatric Subjects With High-risk First Relapse B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); study 20120215; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.

3. Amgen. Blinatumomab (BLINCYTO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 02.10.2026]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1351/#dossier.

4. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C et al. 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 2021; 325(9): 843-854. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0987.

5. Charite Universitaetsmedizin Berlin. International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010; A randomized Phase II Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group; IntReALL HR 2010 [online]. [Zugriff: 02.06.2026]. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513070-21-00.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Blinatumomab (D-1325 und D-1327); Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2026. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1351/#stellungnahmen.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 2: Häufige UEs[a] (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 51**	**HC3** **N = 47**
20120215		
Gesamtrate UEs	51 (100,0)	46 (97,9)
Infections and infestations	39 (76,5)	33 (70,2)
Adenovirus infection	6 (11,8)	8 (17,0)
Pneumonia	3 (5,9)	5 (10,6)
Infection	1 (2,0)	5 (10,6)
Gastrointestinal disorders	38 (74,5)	28 (59,6)
Vomiting	21 (41,2)	13 (27,7)
Nausea	16 (31,4)	5 (10,6)
Stomatitis	15 (29,4)	15 (31,9)
Diarrhoea	14 (27,5)	7 (14,9)
Abdominal pain	8 (15,7)	8 (17,0)
General disorders and administration site conditions	37 (72,5)	31 (66,0)
Pyrexia	30 (58,8)	21 (44,7)
Mucosal inflammation	13 (25,5)	9 (19,1)
Immune system disorders	30 (58,8)	26 (55,3)
Acute graft versus host disease	11 (21,6)	13 (27,7)
Graft versus host disease in skin	9 (17,6)	4 (8,5)
Graft versus host disease	7 (13,7)	7 (14,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	24 (47,1)	25 (53,2)
Erythema	8 (15,7)	3 (6,4)
Rash	8 (15,7)	8 (17,0)
Petechiae	7 (13,7)	4 (8,5)
Pruritus	5 (9,8)	8 (17,0)
Investigations	22 (43,1)	15 (31,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (37,3)	15 (31,9)
Cough	9 (17,6)	4 (8,5)
Epistaxis	6 (11,8)	5 (10,6)
Blood and lymphatic system disorders	16 (31,4)	18 (38,3)
Febrile neutropenia	7 (13,7)	11 (23,4)
Thrombocytopenia	4 (7,8)	7 (14,9)
Metabolism and nutrition disorders	15 (29,4)	8 (17,0)
Decreased appetite	6 (11,8)	2 (4,3)
Nervous system disorders	15 (29,4)	13 (27,7)
Headache	4 (7,8)	5 (10,6)

Tabelle 2: Häufige UEs[a] (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 51**	**HC3** **N = 47**
Renal and urinary disorders	15 (29,4)	7 (14,9)
Vascular disorders	14 (27,5)	11 (23,4)
Hypertension	10 (19,6)	7 (14,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (23,5)	8 (17,0)
Pain in extremity	7 (13,7)	4 (8,5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (19,6)	17 (36,2)
B precursor type acute leukaemia	1 (2,0)	6 (12,8)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (9,8)	7 (14,9)
Psychiatric disorders	4 (7,8)	5 (10,6)
Eye disorders	3 (5,9)	6 (12,8)
Hepatobiliary disorders	3 (5,9)	9 (19,1)
Reproductive system and breast disorders	2 (3,9)	6 (12,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, PEG-Asparaginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReAll HR 2010 Studie
c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen.

alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL: International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 3: Häufige SUEs[a] (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3[b]

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 51**	**HC3** **N = 47**
20120215		
Gesamtrate SUEs	30 (58,8)	37 (78,7)
Infections and infestations	16 (31,4)	20 (42,6)
Sepsis	3 (5,9)	2 (4,3)
Pneumonia	2 (3,9)	4 (8,5)
Cytomegalovirus infection	1 (2,0)	3 (6,4)
Adenovirus infection	0 (0)	3 (6,4)
General disorders and administration site conditions	8 (15,7)	10 (21,3)
Pyrexia	7 (13,7)	9 (19,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (15,7)	14 (29,8)
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	3 (5,9)	3 (6,4)
Leukaemia recurrent	3 (5,9)	1 (2,1)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (2,0)	4 (8,5)
B precursor type acute leukaemia	1 (2,0)	6 (12,8)
Immune system disorders	7 (13,7)	5 (10,6)
Gastrointestinal disorders	3 (5,9)	6 (12,8)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3,9)	7 (14,9)
Febrile neutropenia	1 (2,0)	4 (8,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3,9)	5 (10,6)
Hepatobiliary disorders	1 (2,0)	3 (6,4)
Metabolism and nutrition disorders	1 (2,0)	3 (6,4)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, PEG-Asparaginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReAll HR 2010 Studie
c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen.

alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL: International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4: Häufige schwere UEs[a] (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c] **PT[c]**	**Blinatumomab** **N = 51**	**HC3** **N = 47**
20120215		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	38 (74,5)	43 (91,5)
Infections and infestations	18 (35,3)	22 (46,8)
Cytomegalovirus infection	4 (7,8)	2 (4,3)
Adenovirus infection	3 (5,9)	4 (8,5)
Pneumonia	3 (5,9)	5 (10,6)
Sepsis	3 (5,9)	2 (4,3)
Device related infection	2 (3,9)	3 (6,4)
Infection	1 (2,0)	3 (6,4)
Blood and lymphatic system disorders	13 (25,5)	16 (34,0)
Febrile neutropenia	6 (11,8)	10 (21,3)
Anaemia	4 (7,8)	4 (8,5)
Thrombocytopenia	4 (7,8)	6 (12,8)
Neutropenia	3 (5,9)	4 (8,5)
General disorders and administration site conditions	13 (25,5)	13 (27,7)
Mucosal inflammation	9 (17,6)	7 (14,9)
Pyrexia	5 (9,8)	4 (8,5)
Immune system disorders	12 (23,5)	10 (21,3)
Acute graft versus host disease	4 (7,8)	3 (6,4)
Gastrointestinal disorders	11 (21,6)	13 (27,7)
Stomatitis	6 (11,8)	9 (19,1)
Investigations	10 (19,6)	5 (10,6)
Metabolism and nutrition disorders	7 (13,7)	5 (10,6)
Hypokalaemia	3 (5,9)	2 (4,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (13,7)	13 (27,7)
Acute lymphocytic leukaemia recurrent	3 (5,9)	3 (6,4)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (2,0)	4 (8,5)
B precursor type acute leukaemia	1 (2,0)	5 (10,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (11,8)	8 (17,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (7,8)	2 (4,3)
Vascular disorders	4 (7,8)	2 (4,3)
Hepatobiliary disorders	3 (5,9)	4 (8,5)
Nervous system disorders	3 (5,9)	2 (4,3)

Tabelle 4: Häufige schwere UEs[a] (Auftreten im Zeitraum ab erfolgter alloHSZT + 90 Tage) (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Blinatumomab vs. HC3[b] (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[c]	**Blinatumomab**	**HC3**
PT[c]	**N = 51**	**N = 47**

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. beinhaltet die sequenzielle Gabe der Wirkstoffe Dexamethason, Vincristin, Daunorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, PEG-Asparaginase gemäß Behandlungsprotokoll der IntReAll HR 2010 Studie
c. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen.

alloHSZT: allogene Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HC3: Hochrisiko-Konsolidierungstherapie 3; IntReALL: International Study for Treatment of Childhood Relapsed ALL; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis